

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Análisis del registro computerizado simultáneo de bispectral y entropía de estado en la inducción anestésica con etomidato, tiopental y propofol

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pedro Amadeo de la Calle Elguezabal

DIRECTOR

Francisco López Timoneda

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA



**ANÁLISIS DEL REGISTRO COMPUTERIZADO SIMULTÁNEO
DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO EN LA
INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON ETOMIDATO, TIOPENTAL Y
PROPOFOL.**

TESIS DOCTORAL.

PEDRO AMADEO DE LA CALLE ELGUEZABAL.

MADRID 2015.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA



**ANÁLISIS DEL REGISTRO COMPUTERIZADO SIMULTÁNEO
DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO EN LA
INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON ETOMIDATO, TIOPENTAL Y
PROPOFOL.**

DIRECTOR: PROF. DR. D FRANCISCO LÓPEZ TIMONEDA.

**Catedrático y Jefe de Servicio de Anestesiología,
Reanimación y Terapia del Dolor.**

MADRID 2015

A mi esposa Ana.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Francisco Lopez Timoneda, como director de la tesis, por su apoyo, su trato cercano y amistoso tanto en lo profesional como en lo personal, y su gran calidad científica y humana; su cabal dirección y consejos han hecho posible la realización de este trabajo.

A mis padres por ofrecerme la posibilidad de realizar los estudios de Medicina y por su fé en todos sus hijos y en todo momento.

A mis hijas Marta e Inés por las horas de estudio y juegos robadas y por la alegría que han sido capaces de transmitirme a diario.

A mi compañero y amigo Javier Ariño por sus consejos y por su ánimo. A mi compañera y maestra Carmen Lopez Sanchez que ante cualquier eventualidad, siempre ha facilitado la posibilidad de resolver los problemas personales con su sabia gestión de los recursos humanos disponibles.

A los residentes que han soportado estoicamente las inconveniencias y la sensación de desatención que puede suponer rotar con un “doctorando”,.

Siempre fué mi empeño que no sufrieran menoscabo alguno en su formación y creo haberlo conseguido.

A la enfermería y auxiliares del quirófano n º 37, Fátima Gonzalez, Carlos Martín y M^a Antonia Agudo, cuya imprescindible ayuda sólo ha sido posible trascendiendo el estricto deber profesional y abusando de nuestra amistad y de su enorme capacidad de trabajo.

A la unidad de investigación y particularmente a Náyade Del Prado por su inestimable ayuda y orientación en el estudio estadístico.

Sobre todo y muy especialmente a los pacientes que generosamente accedieron a participar en este estudio, a los que nos debemos como médicos anestesiólogos y que son la razón última de nuestra labor profesional y nuestros trabajos de investigación. Mi agradecimiento más sincero. Sin su colaboración desinteresada en un momento difícil para ellos, no habría sido posible la realización de esta Tesis.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS POR ORDEN ALFABÉTICO.

- -AAI: Índice AEP-ARX.
- -AMPA : Receptores glutamatérgicos alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico.
- -ARX: Modelo de identificación de modelos autorregresivos.
- -ASA: American Society of Anesthesiology.
- -ATP: Adenosín trifosfato.
- -BIS : Bispectral Index Scale,
- -BIS: Índice bispectral .
- -BSR : Tasa de supresión (Burst suppresión ratio).
- -CAM : Concentración alveolar mínima.
- -Ce 50 : Concentración Plasmática Efectiva 50.
- -CMRO2: Consumo metabólico de oxígeno cerebral.
- -CO2: Dióxido de carbono.
- -CPAP: Presión positiva continua en vía aérea.
- -CSA: “Matriz espectral comprimida”. (Compressed Spectral Array).
- -CSI : “Cerebral state index”.
- -dB : Decibelios.
- -DIO :Despertar intraoperatorio.
- -DSA: “Matriz espectral de densidad”. (Density Spectral Array).
- -EEG : Electroencefalograma o Electroencefalografía según el contexto de la frase.
- -EIP : Estado de inconsciencia parcial.
- -EMG: Electromiograma.
- -ERTAS : Sistema activador reticular-talámico extendido.
- -FC: Frecuencia cardiaca.
- -FDA: Food and Drug administration.
- -FFT: “Transformada rápida de Fourier”.(Fast Fourier Transform).
- -GABA : Ácido Ganma-Amino-Butírico.
- -HFLA :high frequency low amplitude.
- -Hz : Hercios.
- -LFHA :Low frequency high amplitude.
- -mg: Miligramo.
- -ml: Mililitro.
- -mmHg : Milímetros de mercurio.

- **-ms : Milisegundos.**
- **-MTA: “Moving time averaging”. “Modelo de la media movil”.**
- **-NMDA: Receptores glutamatérgicos N-Metil D Aspartato.**
- **-OAAS: Observer’s Assessment of Alertness/Sedation scale.**
- **-PEA: Potenciales evocados Auditivos.**
- **-PEALL: Potenciales evocados auditivos de latencia larga.**
- **-PEALM: Potenciales evocados auditivos de latencia media.**
- **-PEAT: Potenciales evocados auditivos de tronco de encéfalo.**
- **-PESS: Potenciales evocados somato-sensoriales.**
- **-PEV: Potenciales evocados Visuales.**
- **-PIC: Presión intracraneal.**
- **-PVC: Policloruro de vinilo.**
- **-RE: Entropía de respuesta.**
- **-RIC: Rango intercuartílico.**
- **-RNM : Relajantes neuromusculares.**
- **-RTP: “Triple producto real”. (Real Triple Product).**
- **-RVP: Resistencias vasculares pulmonares.**
- **-SE: Entropía de estado.**
- **-SNC: Sistema Nervioso Central.**
- **-SNR : “Signal to noise ratio”. Relación señal-ruído.**
- **-TCI : Sistema de infusión controlado para objetivo de concentración (Target controlled infusión).**
- **-TCI : Target Controlled Infusión.**
- **-TIVA : Anestesia intravenosa total continua.**
- **-TIVA :Anestesia total intravenosa.**
- **-TOF: Tren de cuatro. (Train of four).**
- **-UMSS: University of Michigan Sedation Scale for Children.**
- **-µV: Microvoltios.**

CONTENIDO

1.ÍNDICE DE TABLAS.	23
2.ÍNDICE DE FIGURAS.	27
3.RESUMEN	33
4.SUMMARY	45
5.INTRODUCCIÓN.	59
5.1.INTRODUCCIÓN GENERAL.	61
5.2.CONCEPTO DE PROFUNDIDAD HIPNÓTICA.	67
5.3.MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA.	75
5.3.1.MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA BASADA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA.	78
5.3.1.1. MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA BASADA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA. MONITORIZACIÓN ACTIVA DEL EEG:	86
5.3.1.1.1. Potenciales evocados auditivos de tronco de encéfalo (PEAT).	88
5.3.1.1.1.1.Potenciales evocados auditivos de latencia larga (PEALL).	89
5.3.1.1.1. Potenciales evocados auditivos de latencia media (PEALM).	89
5.3.1.2- MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA BASADA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA. MONITORIZACIÓN PASIVA DEL EEG:	93

5.3.1.2.1. Modos de análisis de la señal.	94
5.3.1.2.2. Parámetros derivados de los análisis basados en el dominio temporal utilizados para la monitorización de la profundidad anestésica.	95
5.3.1.2.3. Parámetros derivados de los análisis basados en el dominio de la frecuencia utilizados para la monitorización de la profundidad anestésica.	97
5.3.1.2.4. Índice Bispectral (BIS).	107
5.3.1.2.5. Entropía espectral.	119
5.3.1.2.6. Otros monitores.	134
5.4.INDUCCIÓN ANESTÉSICA.	137
5.4.1.INDUCTORES ANESTÉSICOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO:	138
5.4.1.1.TIOPENTAL.	139
5.4.1.1.1. Características fisicoquímicas.	140
5.4.1.1.2 Metabolismo.	142
5.4.1.1.3. Farmacocinética.	142
5.4.1.1.4. Mecanismo de acción.	143
5.4.1.1.5. Farmacodinámica.	144
5.4.1.2.ETOMIDATO.	149

5.4.1.2.1. Características fisicoquímicas.	149
5.4.1.2.2. Metabolismo.	151
5.4.1.2.3. Farmacocinética.	151
5.4.1.2.4. Mecanismo de acción.	152
5.4.1.2.5. Farmacodinámica.	153
.	
5.4.1.3. PROPOFOL.	157
5.4.1.3.1. Características fisicoquímicas.	157
	159
5.4.1.3.2. Metabolismo.	
	159
5.4.1.3.3. Farmacocinética.	
	161
5.4.1.3.4. Mecanismo de acción.	
	161
5.4.1.3.5. Farmacodinámica.	
	161
6. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.	169
6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	171
6.2. HIPÓTESIS.	173

6.3.OBJETIVOS.	175
6.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.	175
6.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	175
7.PACIENTES Y MÉTODOS.	177
7.1.DISEÑO DEL ESTUDIO.	179
7.2.VARIABLES DEL ESTUDIO.	181
7.2.1. VARIABLES DE RESULTADO.	181
7.2.1.1. VARIABLE PRINCIPAL.	181
7.2.1.2. VARIABLES SECUNDARIAS.	181
7.2.2.VARIABLES INDEPENDIENTES.	181
7.3. POBLACIÓN EN ESTUDIO.	183
7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	183

7.5.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	185
7.6.CRITERIOS DE RETIRADA.	187
7.7.ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.	189
7.8.PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA.	189
7.8.1.- APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA.	189
7.8.2.- ESTUDIOS PREOPERATORIOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.	190
7.8.3.- MONITORIZACIÓN DURANTE LA INDUCCIÓN.	193
7.8.4.- MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA.	197
7.8.5.- TÉCNICA ANESTÉSICA Y RECOGIDA DE DATOS.	199
7.8.6.- CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN DEL REGISTRO.	206
7.8.7.- ENCUESTA EN EL POSTOPERATORIO.	208
7.8.8.- MANEJO DE DATOS Y ARCHIVOS DEL PACIENTE, CONFIDENCIALIDAD.	209
7.9.ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	215
8.RESULTADOS.	217
8.1.ANÁLISIS DEMOGRÁFICO.	219
8.2.DURACIÓN DEL REGISTRO.	221
8.3.ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE SUSPENSIÓN.	227

8.4.VALORES FINALES Y EVOLUCIÓN GLOBAL DE LOS REGISTROS DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO.	235
8.5.VALORES INICIALES DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO.	239
8.6.VALORES MÍNIMOS DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO.	241
8.6.1.VALORES DE BIS MÍNIMOS.	241
8.6.2.VALORES DE SE MÍNIMOS	241
8.6.3.-RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE BIS Y DE SE MÍNIMOS EN VALORES Y TIEMPO.	242
9.DISCUSIÓN.	249
10.CONCLUSIONES.	263
11.BIBLIOGRAFÍA.	267
12.ANEXO A :HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.	297
12.1.GRUPO PROPOFOL.	299
12.1.GRUPO TIOPENTAL.	303
12.3.GRUPO ETOMIDATO.	307
13.ANEXO B :AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.	311
14.ANEXO C :HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.	319

1. ÍNDICE DE TABLAS.

- **TABLA 1: Escala de profundidad hipnótica MOAAS/S.**
- **TABLA 2: Definiciones del Estado de Anestesia.**
- **TABLA 3: Relaciones entre CAM-despertar/CAM-Eger para diferentes anestésicos.**
- **TABLA 4: TABLA 4: Valores del CSI en relación con la profundidad hipnótica.**
- **TABLA 5: Descriptivo demográfico y BIS y SE iniciales por grupos de inducción.**
- **TABLA 6: Comparativa entre el número de individuos de los grupos “E” y “T” que no alcanzan valores de BIS y Entropía inferiores a 50 durante la inducción.**
- **TABLA 7: Comparativa entre el número de individuos de los grupos “E” y “P” que no alcanzan valores de BIS y Entropía inferiores a 50 durante la inducción.**
- **TABLA 8: Duración del registro en los distintos grupos.**
- **TABLA 9: Prueba de la mediana aplicada a la duración de los registros.**
- **TABLA 10: Diferencias entre la duración del registro en los grupos “P” y “T”.**
- **TABLA 11: Diferencias entre la duración del registro en los grupos “E” y “T”..**
- **TABLA 12: Diferencias entre la duración del registro en los grupos “P” y “E”.**
- **TABLA 13: Comparativa de las causas de suspensión en los tres grupos.**
- **TABLA 14: Comparativa entre las causas de suspensión en los grupos “P” y “T”.**
- **TABLA 15: Comparativa entre las causas de suspensión en los grupos “E” y “T”.**
- **TABLA 16: Comparativa entre las causas de suspensión en los grupos “E” y “P”.**
- **TABLA 17: Comparativa de las causas de suspensión agrupadas en los tres grupos.**

- **TABLA 18:** Comparativa entre los grupos “E” y “T” agrupando los motivos de suspensión.
- **TABLA 19:** Comparativa entre los grupos “E” y “P” agrupando los motivos de suspensión.
- **TABLA 20:** Comparativa entre los grupos “P” y “T” agrupando los motivos de suspensión.
- **TABLA 21:** Comparativa de las cifras finales de BIS y SE en los tres grupos.
- **TABLA 22:** Comparativa de las cifras iniciales de SE en los tres grupos.
- **TABLA 23:** Comparativa de las cifras iniciales de BIS en los tres grupos.
- **TABLA 24:** Comparativa de las cifras mínimas de BIS en los tres grupos.
- **TABLA 25:** Comparativa de las cifras mínimas de SE en los tres grupos.
- **TABLA 26:** Concordancia entre los valores mínimos de BIS y SE.
- **TABLA 27:** Concordancia del valor mínimo de SE y BIS en un entorno de veinte segundos.
- **TABLA 28:** Análisis de la coincidencia de los mínimos de SE y Entropía en un intervalo de +/- 20 segundos y con una diferencia máxima de +/- 10 unidades en los tres grupos.
- **TABLA 29:** Análisis simultáneo y global de la coincidencia de los mínimos de SE y Entropía en un intervalo de +/- 20 segundos y con una diferencia máxima de +/- 10 unidades.
- **TABLA 30 :** Concordancia de los valores mínimos de BIS y SE, en un entorno de 15 unidades.
- **TABLA 31 :** Concordancia de los valores mínimos de BIS y SE, en un entorno de 40 segundos.
- **TABLA 32:** Análisis de la coincidencia de los mínimos de SE y Entropía en un intervalo de +/- 40 segundos y con una diferencia máxima de +/- 15 unidades en los tres grupos.

2. ÍNDICE DE FIGURAS.

- **FIG 1: Componentes corticales y subcorticales de la anestesia.**
- **FIG 2: Colocación de electrodos del EEG según el sistema internacional.**
- **FIG 3: Componentes de las ondas del EEG .**
- **FIG 4: Ritmo alfa registrado en región occipital.**
- **FIG 5: Ritmo beta basal registrado en región frontal.**
- **FIG 6: Ondas delta registradas en región parietal.**
- **FIG 7: Ondas Theta.**
- **FIG 8: Frecuencia de las ondas cerebrales y profundidad anestésica .**
- **FIG 9 : Evolución de la “sincronización de la señal” durante la profundización de la anestesia.**
- **FIG 10: Potenciales evocados somatosensoriales (PESS).**
- **FIG 11: Generación de los PEA en el tiempo .**
- **FIG 12: Escala de sedación-alerta OAAS.**
- **FIG 13: Escala UMSS .**
- **FIG 14: Métodos de análisis matemáticos del EEG basados en el dominio tiempo y en el de la frecuencia .**
- **FIG 15: Efecto de los anestésicos causando periodos isoeléctricos o “burst supresión”.**
- **FIG 16: Función de la transformación de Fourier.**
- **FIG 17: Análisis del espectro de potencia y obtención del poder espectral.**
- **FIG 18: Descomposición de la señal en su rango de frecuencias aplicando la FFT.**
- **FIG 19: Similitud entre la FFT, y la descomposición de la luz blanca por un prisma.**
- **FIG 20 : Gráfica de Kelley.**
- **FIG 21: Compressed spectral array (CSA), representación gráfica.**

- **FIG 22: Density spectral array (DSA). Representación gráfica coloreada.**
- **FIG 23: Representación gráfica de la frecuencia mediana (LE50) y límite espectral 95 (LE 95).**
- **FIG 24 : Representación gráfica del poder relativo δ y de la potencia total.**
- **FIG 25: Ángulos de fase en el inicio del epoch en cada componente sinusoidal.**
- **FIG 26: Combinación de parámetros temporales y de dominio de frecuencia para obtener el índice biespectral BIS .**
- **FIG 27: Sensor, cable y procesador BISx.**
- **FIG 28: Procesamiento de la señal para obtener el índice numérico del monitor BIS.**
- **FIG 29: Integración de los parámetros BSR, índice QUAZI, potencia relativa β y synchfastlow para obtener índice BIS.**
- **FIG 30: Relación de la frecuencia y amplitud de las ondas con la profundidad hipnótica y el valor de BIS.**
- **FIG 30 bis: Rango del índice de BIS y profundidad hipnótica correspondiente.**
- **FIG 31: Registro de EMG en la pantalla del monitor de BIS.**
- **FIG 32: Mapeado del espectro de frecuencias mediante la función de Shannon.**
- **FIG 33: Aplicación del algoritmo a la señal recogida para obtener el dígito del monitor cuando la onda sinusoidal es perfecta .**
- **FIG 34: Aplicación del algoritmo a la señal recogida para obtener el dígito del monitor cuando el paciente está despierto.**

- **FIG 35: Sensor frontal y conexión al módulo M/Entropy S/5®.**
- **FIG 36: Valores de entropía de estado y de respuesta en el monitor S/5® de GE Healthcare Technologies.**
- **FIG 37: : Valores de entropía de estado y de respuesta tal como aparecen en el monitor S/5® de GE Healthcare Technologies.**
- **FIG 38: Frecuencias que son analizadas para configurar la Entropía de estado y la de respuesta.**
- **FIG 39: Estructura química del Tiopental.**
- **FIG 40: Estructura química del Etomidato.**
- **FIG 41: Estructura química del Propofol.**
- **FIG 42: Módulo M-Entropy ®.**
- **FIG 43: Sensores frontales de Entropía y BIS colocados simultáneamente.**
- **FIG 44: Módulo, procesador y conexiones del monitor de BIS espectral para Datex-Ohmeda.**
- **FIG 45: Módulo y sensor de Relajación Neuromuscular de Datex-Ohmeda ®.**
- **FIG 46: Monitor S/5 Datex- Ohmeda ®.**
- **FIG 47: Gráfico de S/5 collect para ondas.**
- **FIG 48: Gráfico de S/5 collect para tendencias.**
- **FIG 49: Clasificación de Michigan del despertar intraoperatorio.**

- **FIG 50:**Tabla de valores del archivo de S/5 Collect que será transferida a Microsoft O. Excel ®.
- **FIG 51:** Evolución de los valores de SE y BIS en el grupo “E”.
- **FIG 52:** Evolución de los valores de SE y BIS en el grupo “P”.
- **FIG 53:** Evolución de los valores de SE y BIS en el grupo “T”.

3. RESUMEN.

INTRODUCCIÓN:

El estado de completa ausencia de percepción con carencia total de memoria implícita o explícita y falta de respuesta autonómica a estímulos nocivos en el marco de una completa estabilidad hemodinámica es la situación óptima y deseable durante la mayor parte del acto anestésico, sin embargo a lo largo de la historia, la mayoría de autores han encaminado sus esfuerzos a evitar el dolor, antes que a influir sobre el estado de conciencia, siendo la somnolencia o incluso el coma considerados como efectos secundarios habituales e inevitables de los productos utilizados para mitigar ese dolor. El concepto actual de los componentes de la anestesia diferencia éstos en corticales (inconsciencia o hipnosis y amnesia) y subcorticales (analgesia , antinocicepción, relajación neuromuscular y protección de la estabilidad autonómica, neurohormonal y hemodinámica), siendo los componentes corticales los mas difíciles de evaluar.

La monitorización instrumental complementando la vigilancia de signos clínicos constituye el estándar de vigilancia perioperatoria actual.

MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA:

El objetivo de monitorizar la profundidad hipnótica o anestésica es múltiple, por una parte resulta necesario limitar las dosis de fármacos ajustando su administración en tiempo real y mejorando la seguridad del paciente y por otra resulta necesario asegurar la completa pérdida de la conciencia durante el proceso anestésico para evitar experiencias altamente traumáticas.

El último avance en la monitorización de la profundidad hipnótica ha consistido en el desarrollo de los monitores electrónicos que se utilizan en la actualidad basados en un análisis computerizado de la señal electroencefalográfica. Esta monitorización puede ser activa o pasiva. La monitorización de la profundidad hipnótica basada en la monitorización activa del eeg consiste en estimular el cerebro con señales definidas midiendo la respuesta específica electrofisiológica expresada en potenciales evocados sensoriales. En la

monitorización utilizada en anestesia, los potenciales evocados mas útiles son los auditivos.

La monitorización pasiva está basada en la integración de varios descriptores independientes del EEG registrados sin aportar estímulos externos como en el caso de los potenciales evocados y plasmados en una sola variable que tiene origen en la aplicación de un algoritmo particular aplicado a los datos clínicos. Para poder analizar la señal del EEG matemáticamente, es necesario captarla, digitalizarla y filtrarla previamente; además, para su manejo comparativo y estadístico es necesario utilizar datos logarítmicos ya que inicialmente el EEG no tiene una distribución normal o gaussiana. Los dos monitores más frecuentemente utilizados en la práctica clínica son el BIS espectral (BIS®, Aspect Medical Systems, Newton, Massachusetts – Covidien desde 2009) y el monitor de Entropía espectral.

BIS espectral : En 1992 apareció el primer monitor de profundidad y efecto anestésico de fármacos basado en el EEG y concretamente en el análisis biespectral de éste que asocia numerosos subparámetros derivados del dominio frecuencial, entre los que se incluye el análisis biespectral y espectral pero también otros parámetros derivados del dominio temporal como la tasa de supresión arrojando de forma continua un dígito adimensional, cuyos valores cambiantes pueden estar entre 0 (máxima depresión del SNC) y 100 (paciente consciente sin efecto hipnótico). Aunque el retraso de la respuesta del BIS puede llegar a 60 segundos, la ventana interna de cambio está calculada en 15 segundos y el tiempo promedio de respuesta será el 50% de la ventana, es decir 7,5 segundos.

Entropía espectral : El monitor de entropía es comercializado en 2003 por la firma (Datex-Ohmeda, hoy GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI) con el nombre de M-Entropy® incorporándolo a su sistema de monitorización modular S/5®. El concepto de Entropía aplicada a la teoría matemática de la comunicación publicado en 1948 por parte del ingeniero norteamericano Claude Elwood Shannon supuso el punto de partida para el desarrollo del concepto de entropía espectral . Este sistema ha sido validado tras la administración de diversos fármacos hipnóticos, comparándolo con otro tipo de

registros electroencefalográficos, sobre todo con BIS y potenciales evocados con los que ha mostrado una buena correlación tanto en niños como en adultos.

El monitor presenta dos dígitos adimensionales correspondientes a la entropía de estado SE y a la entropía de respuesta RE. En el caso de SE, sus valores se encuentran comprendidos entre 0 correspondiente a un EEG isoelectrico y el menor nivel de entropía posible y 91 que corresponde al paciente despierto, considerándose un valor de profundidad hipnótica ideal entre 40 y 60, igual que BIS.

INDUCCIÓN ANESTÉSICA:

La inducción anestésica intravenosa, técnica habitualmente realizada en adultos, se basa en la administración junto con una serie de fármacos coadyuvantes, de un fármaco hipnótico denominado inductor que facilita que el paciente pierda la conciencia en una rápida transición desde el estado de vigilia hasta un plano de profundidad adecuado para la anestesia quirúrgica y el manejo de la vía aérea.

Tiopental : El tiopental, (Sodio 5- etil, 5- (1- metil butil),2-tiobarbiturato es un barbitúrico, análogo azufrado del pentobarbital, cuyo metabolismo, como el de la mayoría de los barbitúricos, si exceptuamos el fenobarbital, es hepático y dependiente del citocromo P450. Su acción se da fundamentalmente a nivel de la sinapsis neuronal, facilitando la acción de los neurotransmisores inhibitorios y bloqueando la de los excitatorios como la acetil colina o el glutamato. Es un inductor anestésico con un tiempo de latencia muy corto debido a su gran liposolubilidad y al gran porcentaje de fármaco no ionizado a pH fisiológico que es capaz de atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica.

Etomidato : El etomidato (Sulfato de R-(+)-etil-1-(1-feniletíl)-1 H-imidazol-5-carboxilato) es un anestésico intravenoso, derivado imidazólico carboxilado conocido por su estabilidad cardiovascular, razón por la cual se utiliza en la inducción anestésica de pacientes que puedan presentar compromiso hemodinámico. El Etomidato sufre metabolismo hepático por N-desalquilación y, sobre todo por hidrólisis gracias a las esterasas hepáticas. El mecanismo de

acción del Etomidato en el Sistema nervioso central no se conoce en su totalidad pero parece claro que está en relación prácticamente exclusiva con el sistema GABAérgico, aumentando el efecto inhibitorio ya que comparte antagonistas con el GABA y produce hipnosis de forma casi inmediata tras una única dosis de 0,3 mg/kg por su acción sobre el Sistema nervioso central, precisando sólo el tiempo necesario para la circulación brazo-cerebro que es de 10 a 30 segundos, similar a otros inductores como Tiopental, Metohexital o Propofol.

Propofol : El Propofol (2-6 diisopropilfenol) es un alquifenol presentado en infusión lipídica y es el anestésico intravenoso más utilizado hoy en clínica. El Propofol sufre metabolismo hepático mediante glucuroconjugación y sulfoconjugación. El Propofol actúa de forma muy predominante sobre los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) a distinto nivel de las benzodiazepinas favoreciendo la conductancia del cloro con la consiguiente hiperpolarización y potenciación de la transmisión inhibitoria. Se une a las subunidades $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$ del receptor GABA A y también a las α y $\gamma 2$. . Ocasiona pérdida de conciencia y depresión del SNC, de forma que a concentraciones de 0,5 a 2 mcg/ml produce sedación dosis-dependiente para llegar a la anestesia quirúrgica con concentraciones plasmáticas de 3 mcg/ml. La dosis de inducción habitual es de 2 a 2,5 mg/kg intravenosos.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

En ningún caso, ha sido publicado un estudio de la profundidad hipnótica reflejada en registros simultáneos de dos sistemas validados de EEG computerizado como son el BIS espectral y la Entropía de estado durante la inducción con propofol, tiopental y etomidato, que pudiera ofrecer datos realmente comparables entre los tres inductores y entre ambas monitorizaciones.

HIPÓTESIS:

El comportamiento de los registros, tanto de BIS espectral como de Entropía de estado es similar tras la administración de Propofol, Tiopental o Etomidato a las dosis habitualmente utilizadas en clínica para la inducción anestésica. Estos registros también son similares entre sí y son guías útiles durante el proceso de inducción con estos tres fármacos.

OBJETIVOS:

Determinar la profundidad hipnótica expresada en valores de BIS espectral y entropía de estado (SE), alcanzados tras la administración de cada uno de los inductores administrados (tiopental, propofol y etomidato) por vía intravenosa, siguiendo el protocolo previamente establecido y a las dosis utilizadas en la práctica clínica habitual y comprobar si la profundidad hipnótica expresada en valores de BIS espectral y entropía de estado (SE), alcanzados tras la administración de cada uno de los inductores (tiopental, propofol y etomidato), se mantiene el tiempo necesario para conseguir condiciones óptimas para iniciar las maniobras de intubación. También se pretende comprobar la concordancia y/o correlación entre los valores mínimos de BIS espectral y entropía de estado (SE) alcanzados en la inducción anestésica realizada con tiopental, propofol o etomidato.

PACIENTES Y MÉTODOS:

El trabajo consta de tres estudios transversales, cuyos resultados se recogieron de manera consecutiva en el tiempo y fueron analizados conjuntamente al finalizar el procesamiento de todos los datos correspondientes a los tres grupos, en cada uno de los cuales se utilizó un inductor anestésico distinto (Tiopental, Etomidato y Propofol respectivamente), y en los que los datos se recogieron durante el proceso de inducción.

Variables del estudio: La variable principal recogida se refiere a la profundidad anestésica durante la inducción con etomidato, propofol y tiopental obtenida mediante el registro analógico adimensional de los valores de BIS y Entropía desde el inicio de la infusión intravenosa del inductor hasta la

intubación del paciente. Tras alcanzar el valor mínimo de BIS y SE, si la curva durante el proceso de inducción anestésica cumple el patrón ideal esperado (ascenso hasta valores de SE y BIS mayores de 50 -ambos-), se detiene el registro electroencefalográfico; de lo contrario, el registro finalizará por una de las situaciones reflejadas en el apartado “criterios de interrupción del registro”. También se analizan otras variables secundarias e independientes.

Población en estudio: La población en estudio estuvo constituida por pacientes adscritos a la atención del Servicio Madrileño de Salud, subsidiarios de cirugía general o urológica e intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre los meses de Enero de 2012 y Diciembre de 2013 que cumplieron los criterios de inclusión y otorgaron libremente su consentimiento informado por escrito. En el estudio fueron finalmente incluidos 137 pacientes que se dividieron en los tres grupos citados que se denominaron “T”, “P” y “E” con 45, 47 y 45 pacientes respectivamente.

Protocolo de actuación clínica: Los métodos seguidos por los participantes en el estudio fueron previamente aprobados por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínico San Carlos. Se realizó una visita preanestésica independiente de la consulta preceptiva a la que acuden todos los pacientes previamente a la inclusión en la lista quirúrgica del servicio de admisión, se valoró al paciente y se solicitó su consentimiento informado. Previamente a la inducción se monitorizó al paciente con : Electrocardiografía continua de cinco canales, Pulsioximetría, Presión arterial no invasiva (PANI) continua, BIS espectral, Entropía de estado y de respuesta, Relajación neuromuscular, parámetros a cuya monitorización se añaden los ventilatorios y de concentración de gases una vez realizada la inducción. Se decidió utilizar la entropía de estado (SE) para las comparativas y análisis porque, aunque el intervalo para el análisis de la señal y suministro de valores es sensiblemente mas largo que el de la entropía de respuesta RE, su robustez frente a artefactos y frente a la influencia de la actividad muscular, en particular , hace que sea un reflejo mas fiable de la profundidad hipnótica, y por tanto mas adecuado para ser comparable a BIS.

Una vez iniciada la administración del fármaco inductor, se comienza el registro continuo de todos los parámetros y particularmente de SE y BIS,

interrumpiendo el registro cuando aparecen signos que sugieran una excesiva superficialización.

En todos los casos se realiza una entrevista postoperatoria estructurada basada en el cuestionario de Brice y se manejaron los datos con todas las garantías de confidencialidad.

Para todas las pruebas estadísticas se aceptó un valor de significación del 5% y el procesamiento y análisis de los datos se realizará mediante el paquete estadístico STATA 12.0.

RESULTADOS:

Finalmente, fueron incluidos en el estudio 137 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión que fueron homogéneos en edad y sexo, no presentando diferencias significativas en Nuestro planteamiento como hipótesis fué que la duración del registro de variables hemodinámicas y de SE y BIS debía ser similar y la causa de suspensión de este registro también. ninguna de las dos variables . Una vez analizado el grupo “E”, observamos que aparecen siete pacientes en los que es necesario interrumpir el registro por no alcanzar valores inferiores a 50 de BIS y/o Entropía tras 180 segundos del inicio de infusión del hipnótico y se decide retirar estos siete pacientes del estudio estadístico.

Duración del registro: el grupo “T” inducido con tiopental mostró un tiempo sensiblemente más corto desde el inicio de la inducción hasta presentar alguna de las causas de suspensión consideradas en el estudio, comparativamente a los grupos “E” y “P” inducidos con Etomidato y Propofol respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Causas de suspensión: en ningún caso hubo que suspender algún registro porque el BIS aumentase de forma aislada por encima de 60, algo que sí sucedió con la Entropía de estado en 44 casos.

La finalización del registro por elevación de los parámetros hemodinámicos básicos por encima del 20% de la inicial fue una causa de suspensión del registro muy prevalente en el grupo “E”.

En los grupos “P” y “T”, la causa más frecuente de finalización del registro fue la elevación simultánea de los índices de BIS y SE en cambio en el grupo “E”, finalizaron por esta causa una cifra inferior al porcentaje finalizado por una frecuencia cardíaca mayor del 20% de la inicial.

Evolución global de los registros de bis espectral y entropía de estado: La evolución de los valores de SE y BIS en el grupo “E” muestran una evolución muy paralela a lo largo de todo el registro; en el caso del grupo “P”, aparece mayor discrepancia en la evolución de los registros de SE y BIS, los valores mínimos de SE son los menores de los tres grupos.

En el caso del grupo “T”, los resultados son parecidos al grupo “P”, pero las pendientes son aún mucho mas acentuadas porque la duración del registro es sensiblemente menor.

Valores mínimos de bis espectral y entropía de estado: Los valores de BIS mínimos fueron concordantes con una mediana similar; en el caso de los valores mínimos de Entropía de estado, sí que aparecen diferencias reseñables siendo sensiblemente menores en el grupo “P”, que en los grupos “T” y “E”.

El análisis simultáneo de la coincidencia de los mínimos de SE y Entropía en un intervalo de +/- 20 segundos y con una diferencia máxima de +/- 10 unidades muestra una baja concordancia y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Esta concordancia asciende en individuos coincidentes en las cifras mínimas de SE y BIS con un rango de +/- 15 unidades y simultáneamente coincidentes en el momento de alcanzar este mínimo con los dos monitores (en un intervalo de +/- 40 segundos), pero siguen siendo baja .

DISCUSIÓN:

La homogeneidad de los tres grupos se refleja también en las cifras iniciales de BIS espectral y Entropía de estado SE. La relación entre la duración de acción de los inductores en un entorno de seguridad en cuanto a profundidad hipnótica expresada en valores de BIS espectral y entropía, se encuentra dentro de lo esperado, teniendo presente la exclusión de algunos pacientes inducidos con Etomidato que no alcanzaron valores inferiores a cincuenta. Estos datos concuerdan, al menos parcialmente con trabajos publicados previamente.

En un elevado número de casos la interrupción del registro se debió al ascenso del valor aislado de entropía de estado SE, con mayor frecuencia en los grupos “P” y “T”. Esta discrepancia entre la cifra final de entropía de estado SE y BIS espectral, parece venir dada por un ascenso más precoz de la cifra de SE y es acorde con las referencias de la literatura en que la entropía se ha mostrado más sensible a las variaciones de la profundidad hipnótica y mejor predictor que el BIS en la fase de educación anestésica o despertar.

En las causas de suspensión, el grupo “E”, inducido con Etomidato, vuelve a presentar un comportamiento no esperado con catorce pacientes en los que se suspende el registro por aumento aislado de la frecuencia cardíaca y tres casos por aumento de la tensión arterial media, (sólo un paciente del grupo “T” y ninguno del grupo “P” presentaron elevación de la presión arterial media superior al 20% de la inicial). Estos datos parecen sugerir que, o bien los pacientes tienen menor profundidad hipnótica que la indicada por las cifras de BIS espectral y entropía de estado SE (aquellos en los que descienden estas cifras y quizá aquellos en los que no descienden), lo cual implicaría la no adecuación de estos monitores para valorar la profundidad hipnótica alcanzada con la administración de etomidato; o bien la elevación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial se deben a causas distintas a la superficialización; estos datos no parecen corroborar las conclusiones de algunos trabajos que consideran el EEG procesado, y particularmente el BIS espectral como una buena guía durante la inducción con Etomidato.

Si consideramos el punto en el tiempo en el que se alcanzan las cifras mínimas de SE y BIS, parece que aunque la evolución global del registro pueda tener

similar significación, los valores mínimos alcanzados por ambos sistemas son muy distantes en el tiempo, particularmente en los pacientes inducidos con propofol.

CONCLUSIONES:

1º En aquellos pacientes cuya inducción se realizó con Propofol o Tiopental, tanto BIS como Entropía de Estado constituyeron una guía fiable para valorar la adecuación de la profundidad hipnótica alcanzada.

2º El grado de profundidad anestésica alcanzado con el bolo inicial, según los registros de BIS y Entropía de Estado, se mantiene el tiempo suficiente para conseguir unas condiciones de intubación endotraqueal adecuadas.

3º Entropía de Estado puede ser un parámetro que aporte mayor seguridad al ascender más precozmente pero que sea menos fiable a la hora de valorar el grado exacto de profundidad hipnótica cuando el nivel de conciencia es muy bajo

4º Tanto BIS como Entropía de Estado deberían ser consideradas como parámetros que orientan de forma útil sobre la tendendencia que siguen los niveles de profundidad hipnótica pero no del grado exacto que alcanzan estos niveles en cada momento.

5º No podemos recomendar la monitorización de BIS o Entropía de estado como guía única durante la inducción anestésica realizada con Etomidato a las dosis habituales.

4. SUMMARY.

INTRODUCTION:

The instrumental monitoring to complete the observation of clinical signs is the current standard of perioperative monitoring.

The current concept of the components of anesthesia could be classified in cortical (unconsciousness or hypnosis and amnesia) and subcortical (analgesia, antinociception, neuromuscular relaxation and protection of autonomic, neurohormonal and hemodynamic stability), being the most difficult to assess cortical components as precise and sophisticated instruments that have not been available to anesthesiologists until recently required.

Throughout history, most authors have focused their efforts in avoiding pain rather than in influencing the state of consciousness, with drowsiness or coma considered normal and inevitable side effects of drugs used to mitigate that pain.

During the first half of the nineteenth century pioneer physicians of modern anesthesia undertook spectacular demonstrations and even though some of them were not entirely satisfactory they, at least, made the medical profession consider the importance of unconsciousness in alleviating the suffering of patients.

The latest advance in monitoring the hypnotic depth has been the development of electronic monitors used nowadays on a computer analysis of the EEG signal.

Regarding the development of anesthetic depth monitors derived from EEG during the last decade of the twentieth century and the first one of the twenty-first century; BIS (Bispectral Index Scale), was the first monitor of anesthetic effect based on EEG approved by the FDA in 1996 for this use. The spectral entropy algorithm was published in 2004.

The definition and gradation of the depth of anesthesia has undergone many changes throughout history. The goal, during general anesthesia, will prevent situations of "awareness" or perception-intraoperative and its severe psychological consequences.

ANESTHETIC EEG MONITORING:

The valuation of anesthetic depth was traditionally achieved by quantifying cardiorespiratory parameters such as blood pressure, heart rate, respiratory variations in normal pattern and above all, immobility before the surgical stimulus.

EEG together will have a frequency of 0.5 to 70 Hz and is composed of subbands alpha waves being the predominant rhythm in wakefulness and delta prevailing during general anesthesia.

In the active monitoring of EEG, the brain is stimulated by signals defined as specific electrophysiological response and expressed in measured sensory evoked potential. Passive monitoring of the EEG records it as an expression of spontaneous electrical activity of the cerebral cortex. This electrical activity is altered by the administration of various hypnotics and reflects the hypnotic depth.

Most parameters used to assess hypnotic anesthetic depth during the process come from the transformation of EEG time domain to the frequency domain using the "Fast Fourier Transform" (FFT). The FFT decomposes the EEG signal in its fundamental frequencies and groups these frequencies in four bands (α , β , δ and θ) and can split the band β β and β_2 .

The thrown parameters based on the frequency domain used for monitoring anesthetic depth are primarily: Spectral analysis and bispectral analysis.

Phase and analysis of harmonization between two wave trains comes a fundamental concept in the bispectral analysis: "the bicoherence".

BISPECTRAL INDEX SCALE (BIS):

The first depth and anesthetic drug effects monitor based on the EEG, specifically in its bispectral analysis (BIS®, Aspect Medical Systems, Newton, Massachusetts - Covidien since 2009) first appeared in 1992 and was sold in 1994.

A complex parameter as the BIS, consisting of a combination of indices derived from the bispectral analysis and other conventional frequency analysis of the EEG spectral power, a process to integrate several EEG independent descriptors, on only one variable based in a large volume of summarized clinical data integrated in a combination that correlates monitoring the hypnotic depth with a number.

The mathematical algorithm for obtaining such digit has not been full published and manages to integrate the most useful parameters of multiple analysis of EEG and presents continuous dimensionless digit, whose changing values range from 0 (maximum depression CNS) to 100 (conscious patient without hypnotic effect); taking into account bispectral index values between 40 and 60 associated with a suitable level of anesthesia.

The BIS index is derived from the analysis and integration of four sub-parameters, either derived from the temporal analysis useful in deep layers and Suppression Ratio (or suppression QUAZI index) or derived from spectral analysis and bispectral as beta or beta relative power ratio (useful in surface planes) and Synchfastlow Sync (useful in deep layers).

Many factors can artefacts BIS values and we have considered all of them, particularly in the case of etomidate, which may alter BIS values when the subject is not relaxed.

The delayed response of BIS can reach 60 seconds, internal switching window is estimated at 15 seconds and the average response time is 50% of the window, 7.5 seconds.

SPECTRAL ENTROPY:

Spectral Entropy is a method of computer analysis that quantifies the stochastic signal considering the degree of unpredictability and irregularity as a parameter associated with different levels of anesthetic depth.

The monitor of entropy was marketed in 2003 by the firm (Datex-Ohmeda, GE Healthcare Technologies today, Waukesha, WI) with the name of M-Entropy® incorporating a modular monitoring system S / 5®. This module has been validated after the administration of various hypnotic drugs, compared to other potential electroencephalographic recordings, specially with BIS and evoked potentials with which it have shown good correlation in both children and adults.

The entire algorithm used in the module unit S / 5 Datex-Ohmeda that monitors the spectral entropy, published in 2004, unlike the BIS, which appeared twenty years ago and has part of the algorithm not public. This system works with two frequency windows; a short which is used for the analysis of frequencies between 32 and 47 Hz and can obtain the information in such a short time as 1.92 seconds and the other using 32 Hz frequency cutoff. This is achieved with a time response between 15 and 60.16 seconds; offering two digits corresponding to a dimensionless SE entropy status and as a response entropy RE.

Both BIS monitor and Entropy have a sensor with three conductors, disposable adhesive gel coated electrodes placed in fronto-temporal position and transmitting the signal across a cable to the module.

Induction is the phase in which the patient loses consciousness in a rapid transition from wakefulness to a plane suitable depth for surgical anesthesia and airway management. The intravenous anesthetic induction technique is usually performed in adults. The most commonly used intravenous drugs in our environment are: etomidate, thiopental and propofol.

ANESTHETIC INDUCERS:

During the second half of the nineteenth century and early twentieth century, anesthesia was still based on the use of inhaled drugs, mainly chloroform and

nitrous oxide. However, it is in the first half of the twentieth century when the idea of modern intravenous induction, based in the administration of barbiturates that had been recently developed was widely introduced. In addition, the works of George Washington Crile laid the groundwork for the practical basis of the conceptual division between analgesia and hypnosis as individualized components of anesthesia.

John Lundy is a milestone in the use of modern inductors using thiopental for induction of anesthesia in 1934, although Waters was the first one to administer thiopental sodium to a patient.

Propofol, was first used as an anesthetic inductor in 1989 and in 1973 Doenicke first gave the imidazole derivative, etomidate in Germany, which had been synthesized in 1971 by Janssen.

THIOPENTAL: Thiopental, (sodium 5-ethyl, 5- (1- methyl butyl), 2-thiobarbiturate) (Fig 39) is, therefore, a sulfur analogue oxygen pentobarbital carbon 2 is substituted by a sulfur group. The metabolism, like most barbiturates, except for phenobarbital is hepatic cytochrome P450-dependent and its excretion is primarily renal.

Thiopental, as essentially all barbiturates, acts in the neuronal synapse, facilitating the action of inhibitory neurotransmitters and blocking of excitatory as glutamate or acetylcholine and enhances the hyperpolarization caused by GABA. However, much of their mechanisms of action are not known. The usual dose used in induction is 3-7 mg / kg. The EEG of thiopental effects are reflected in a rapid drop in the values of BIS and spectral entropy would seem that seem to recover faster than other drugs used as inductors.

ETOMIDATE: Etomidate is an intravenous anesthetic, imidazole derivative and unstable carboxylated immiscible in water, nonbarbiturate known for its cardiovascular stability and is used during anesthetic induction in patients who may be hemodynamic unstable. The inhibition of cortisol synthesis has limited its use to anesthetic induction only in patients with cardiovascular risk.

Etomidate has hepatic metabolism by N-dealkylation and hydrolysis specially by hepatic esterases. Removal of etomidate is done primarily by biliar and renal excretion of metabolites.

The mechanism of action of etomidate in the central nervous system is not completely known but it seems that is almost exclusively related with increased inhibitory effect of GABA.

The etomidate produces hypnosis almost immediately after a single dose of 0.3 mg / kg. This commonly used induction dose of 0.3 mg / kg, also administered by us, is equivalent to 2.5 mg of Propofol or 4.5 mg / kg of thiopental.

PROPOFOL: Propofol, 2,6 alkylphenol Diisopropylphenol is insoluble in water and is the intravenous anesthetic that has displaced barbiturates such as inductors, it is the most widely used in clinic nowadays.

Propofol hepatic metabolism by Glucuronic acid conjugation and sulfoconjugation to yield water-soluble degradation products are excreted by urinating.

The hypnotic potential is due mainly to the action of GABA A receptors in the hippocampus and prefrontal cortex. Its action on NMDA and α_2 receptors also influences its sedative properties. Propofol produces hypnosis suitable for endotracheal intubation after intravenous administration of a loading dose of 2-2.5 mg / kg.

Regarding the EEG, Propofol is similar to other inductors's effects and produces dose dependent decreasing values of BIS and Entropy and preserves brainstem evoked potentials. During induction it may cause a more pronounced cardiovascular depression than that observed with thiopental. It can also produce a moderate decrease in heart rate maintained despite the fall in blood pressure due to inhibition of baroreflex that would cause compensatory tachycardia.

JUSTIFICATION OF THE STUDY:

Although there are many works showing the effectiveness of both the BIS and entropy for EEG monitoring of hypnotic depth reached with propofol, there are few data regarding the effectiveness of both types of simultaneous monitoring during induction with thiopental, and etomidate data are scarce and in some cases contradictory. It hasn't been published any study of hypnotic depth reflected in simultaneous records from two validated systems EEG computerized such as the spectral BIS and Entropy status during induction with propofol, thiopental and etomidate that can provide comparable data about the three most commonly used in clinical and between the two monitorings during induction performed with these drugs inductors.

HYPOTHESIS:

The behavior of records BIS and spectral entropy state is similar after administration of propofol, thiopental or etomidate at doses normally used in practice for anesthetic induction, and both the log spectral BIS as the Entropy of State are useful guides during the induction process with these three drugs. They serve to prevent unwanted surfacing situations prior to endotracheal intubation.

ENDPOINTS:

To determine hypnotic depth expressed in spectral BIS values and entropy state (SE), achieved after intravenous administration of each of the managed inducers (thiopental, propofol and etomidate), following the previously established protocol and the dose used in clinical routine practice.

PATIENTS AND METHODS:

The work consists of three cross-sectional studies, which results were collected consecutively in time and were analyzed together to finish processing all data for the three groups. The primary variable was the depth of anesthesia during induction with etomidate, propofol and thiopental obtained by analog recording dimensionless values of BIS and Entropy from the start of intravenous infusion of the inductor to intubation.

The study population was a group of patients from 25 to 70 years old of both sexes who had been classified in the previous pre-anesthetic consultation regarding their anesthetic risk within groups I, II or III of the American Society of Anesthesiology (ASA), who required general anesthesia and underwent surgery between January 2012 and December 2013.

The methods used by the participants in the study were previously approved by the Ethics Committee Research Hospital Clinico San Carlos and requirements of suitability of the protocol regarding the study's aims were fulfilled, justifying the foreseeable risks and discomforts for the subject.

RESULTS:

The three patient groups were homogeneous in age and sex, BMI and ASA classification. In the "E" Group seven patients did not reach the value considered "safe" in hypnotic monitoring and withdrew the reference to the time duration of the statistical records study.

The "T" group induced with thiopental showed a significantly shorter time since the start of induction to present some of the causes of suspension considered in the study showing a significantly faster recovery of the level of consciousness.

The end of registration due to raising the basic hemodynamic parameters above 20% of the initial ones (meaning arterial pressure and heart rate), was a very prevalent cause for suspension of registration in the "E" group but in the "P" and "T" groups the most common cause of ending the registration was the simultaneous rise in BIS and SE (entropy state) rates above 50, followed by isolated elevation of SE. In the "E" group, simultaneous elevation of BIS and SE was also more frequent than the isolated elevation of SE, however, in this group the suspension by increasing the heart rate exceeded the number of patients motivated by the simultaneous rise of BIS and spectral entropy SE status, being the most prevalent reason to end registration.

SE final numbers were higher than the BIS, contrasted with minimum numbers of SE lower than BIS, representing a slope of more accentuated final ascent in the case of SE. Increased global matching values SE and BIS in both minimum figures were finally observed in the "E" group.

In the case of the minimum values of entropy state, unlike the BIS, notable differences appear statistically significant, being significantly lower in the "P" group than in "T" and "E" groups.

DISCUSSION:

In the "T" group, the time interval in which the patient has adequate guided hypnotic depth, by the derivative EEG monitoring processing, after being induced with a bolus of thiopental shows significantly lower, with a statistically significant difference from the two other groups. This result agrees with published works.

A considerable number of patients, seven patients on the "E" group, did not show the expected decline in the numbers of BIS and entropy; the given reason to explain the poor decline of BIS figures in most of these studies, and especially in entropy, is the occurrence of myoclonus. In our case the explanation does not seem to be plausible since we used the entropy state and not the response one as in other works just to avoid interference EMG frequencies that is sometimes produced with the response one (RE). Added to that, only one out of the seven patients, filed an answer in monitoring the depth of neuromuscular relaxation with train of four and, therefore, the interference from muscle contraction does not seem to be causing the observed phenomenon.

The difference between the final number of state entropy spectral SE and BIS seems to be given by an earlier rise in the number of SE and is consistent with the literature references that, considering entropy, has been more sensitive to variations in hypnotic depth and better predictor than the BIS at the anesthetic or awake stage.

Since the simultaneous elevation of both parameters was the most frequent cause of suspension of groups registration groups induced with propofol and thiopental, we can say that in a majority of patients the first signs of awareness is previously expressed through monitoring processed EEG than significant hemodynamic repercussions.

Conflicting data observed in the group which was induced with etomidate seems to suggest that either patients also have less hypnotic depth than indicated by the digits of BIS and spectral entropy state SE (those that descend these numbers and perhaps those where not descend), implying the inadequacy of these monitors to assess the hypnotic depth reached with the administration of etomidate; or elevation of heart rate and blood pressure are due to different causes the surfacing. This latter possibility is not previously described as pharmacological effect of etomidate.

The hypnotic depth reached with the three inductors seems to be equivalent if we go by the comparative values of minimum BIS, reached in each group, which showed similar and no statistically significant differences; something consistent with the literature on the effects of these three drugs as hypnotics. The minimum numbers of SE are substantially lower than those of BIS in the three groups, significantly in the "P" group. If we consider the point in time at which these minimum numbers of SE and BIS are reached, it seems that although the overall evolution of the register may have a similar meaning, the minimum values for both systems are very distant in time, this suggests a lack of consistency of both systems in the interval of the minimum values both in absolute numbers and in the time required to achieve these values.

In all three groups, the minimum figures of SE are lower than BIS and reached earlier, and the final figures of SE are higher, this means that after reaching the minimum values of BIS and spectral entropy state SE, an upgrade occurs with SE figures very sharply, this phenomenon is most striking in the case of thiopental. It seems that SE responds before about the hypnotic depth variations because in all cases the minimum numbers of SE were lower than those of BIS, and reached earlier, while the final figures of SE were superior to those obtained with BIS.

CONCLUSIONS:

1 In patients whom general anesthesia was induced with propofol or thiopental, both BIS and Entropy of State constituted a reliable basis for assessing the adequacy of hypnotic depth reached guide since their values, in most cases

amounted before undergoing clinical or hemodynamic changes that might express some degree of awareness.

2 The reached anesthetic depth degree, according to BIS and Entropy of State records, is maintained enough time to reach appropriate endotracheal intubation conditions for the initial bolus of the three inducers.

3 State Entropy can be a parameter to provide greater security to rise much earlier but less reliable in assessing the exact degree of hypnotic depth when the level of awareness is very low.

4 Both BIS as State Entropy should be considered as guiding parameters usefully on following levels along the hypnotic induction process, but not the exact degree to reach these levels depth at each moment.

5 We can not recommend monitoring BIS or Entropy status as the only guide during induction in the group of patients induced with etomidate at usual doses, since in both cases their behavior was unpredictable.

5. INTRODUCCIÓN.

5.1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

La monitorización instrumental complementando la vigilancia de signos clínicos constituye el estándar de vigilancia perioperatoria actual (1). En 1847 Plomley describió por primera vez tres estadíos progresivos de profundidad anestésica: excitación (consciente e inconsciente), narcosis e intoxicación (2); desde entonces la búsqueda de diferentes signos clínicos que caracterizasen los niveles de profundidad hipnótica, ha sido constante en el desarrollo de la anestesiología.

La definición de conciencia ha sido objeto de numerosas interpretaciones, algunas de las cuales incluso llegan a concebirla como algo preexistente a las sensaciones (3), aunque parece más lógico que consideremos la conciencia como un producto de las mismas (4) combinado con el resultado de gran número de experiencias que favorecen la vivencia subjetiva inmediata, coordinando sensaciones, percepción del entorno, emociones e integración de la propia identidad y conducta, así como reflexión puntual sobre todo este entramado (3), es decir, un estado vigil que no sólo permite captar estímulos sino atribuirles un significado.

Este complejo entramado psicobiológico tiene su base física en estructuras neurológicas que se relacionan con los distintos estados de conciencia constituyendo lo que Crick denominó “correlato neuronal” (5), que no es sino la relación anatomofuncional de la “conciencia” con los tres niveles clásicos descritos ya en la década de 1960 (6,7), ordenados de la sencillez a la máxima complejidad, correspondiendo ésta a su desarrollo evolutivo :

- Sistema reticular activador:

Es un sistema difuso que responde a múltiples estímulos que proceden de muy diversas aferencias.(6). Las variaciones y respuestas a estos estímulos son perceptibles en los registros EEG (7).

- Sistema activador reticular-talámico extendido, (ERTAS) :

Es la superposición sobre el sistema reticular activador de un sistema difuso talámico mas complejo que aporta además aferencias y eferencias sensoriales (visuales, auditivas y somáticas) al sistema de alerta básico, permitiendo la integración tálamo-cortical (8-10). Esta combinación implica que el núcleo reticular talámico se convierta en una estructura trascendental en la relación “atención-conciencia”.

- Sistemas corticales:

Son los sistemas de máxima complejidad de asociación y se superponen evolutiva y funcionalmente a los dos anteriores.

Este modelo concuerda con el concepto actual de los componentes de la anestesia que diferencia éstos en corticales (inconsciencia o hipnosis y amnesia) y subcorticales (analgesia , antinocicepción, relajación neuromuscular y protección de la estabilidad autonómica, neurohormonal y hemodinámica), siendo los componentes corticales los mas difíciles de evaluar (11-12), ya que se precisan instrumentos precisos y sofisticados que no han estado al alcance de los clínicos hasta hace pocos años. Los conceptos de Anestesia como concepto global y de hipnosis como componente de esta anestesia, no han estado siempre bien definidos y delimitados, entrecruzándose sus caminos y definiciones a lo largo de la historia.

Podemos decir que el concepto moderno de anestesia general se termina de perfilar en 1987 cuando Prys-Robert define ésta, como “un estado en el que ,debido a la pérdida de la consciencia obtenida con la administración de fármacos, el paciente no percibe ni recuerda los efectos de los estímulos dolorosos” (13), ya que el dolor sería la percepción consciente de un estímulo nociceptivo. Este autor define la profundidad anestésica como el resultado de un equilibrio entre el efecto depresor en el SNC de estos fármacos administrados y el resultado de los estímulos nociceptivos. Estos estímulos contrarrestan la acción de los fármacos anestésicos y tienden a superficializar

al paciente (13). La monitorización continua de las distintas respuestas del paciente es absolutamente necesaria debido a la variabilidad interindividual y a lo largo del tiempo de este equilibrio entre estímulos y efectos farmacológicos .

La asociación del término anestesia con el concepto de “estado similar al sueño” debemos adjudicársela a Oliver Wendell Holmes (14) quién sugirió el término a Thomas Green Morton en 1846, aunque el ser humano había utilizado diversos métodos para posibilitar intervenciones quirúrgicas desde la antigüedad más remota(15-18).

A lo largo de la historia, la mayoría de autores han encaminado sus esfuerzos a evitar el dolor, antes que a influir sobre el estado de conciencia, siendo la somnolencia o incluso el coma considerados como efectos secundarios habituales e inevitables de los productos utilizados para mitigar ese dolor.

No obstante, fueron los componentes corticales, tempranamente identificados como parte fundamental de la anestesia, ya que aparentemente, no hacía falta utilizar instrumentos artificiales para definir si un sujeto está inconsciente (ausencia de respuesta a órdenes verbales), considerando la evaluación del grado más o menos preciso de inconsciencia una quimera innecesaria.

Las propiedades hipnóticas de algunos compuestos como el éter sulfúrico, fueron tempranamente descubiertas pero no su aplicación práctica, debido precisamente a no considerar la hipnosis como un componente necesario de la anestesia.no fueron adecuadamente utilizadas (19-21).

Más de ciento cincuenta años después de que el reverendo Joseph Priestley describiera en su libro “Observaciones sobre diferentes clases de aire” la preparación tanto del oxígeno como del óxido nitroso (22), el padre del electromagnetismo Michael Faraday (23), experimentó en 1818 con los efectos del vapor de éter comparándolos con los del óxido nitroso, sentando junto a Humphry Davy (24) las bases de la anestesia inhalatoria; y aunque habían transcurrido tres siglos desde los trabajos de Paracelso (19-20), al igual que éste, no supieron intuir su trascendental aplicación práctica en el desarrollo de

la cirugía y la medicina, volviendo a dar la espalda a la inconsciencia como algo valioso y deseable en el tratamiento quirúrgico.

Afortunadamente poco después, en el transcurso de la primera mitad del siglo XIX, Crawford W. Long (24-25) y Horace Wells (26), así como Charles Thomas Jackson, William Morton y posteriormente James Young Simpson y John Snow (27-30), realizarían espectaculares demostraciones, algunas no del todo satisfactorias, pero que en conjunto hicieron que la clase médica vislumbrase por fin la importancia de la pérdida de conciencia en el alivio del sufrimiento de los pacientes.

La utilización de fármacos intravenosos para conseguir inconsciencia precisó del desarrollo de instrumentos como la jeringa de pistón y la aguja hipodérmica cuya historia merecería un capítulo por sí misma (31) y en la que debería tener un papel destacado el ingeniero español Manuel Jalón Corominas, fallecido en 2011, quién, además de inventar utensilios diversos como la fregona, aportaría y daría forma al concepto de aguja y jeringa desechables.

A pesar de significativos avances en la farmacología de los hipnóticos intravenosos (32), particularmente de la síntesis de la Malonil-Urea, base de los barbitúricos por Johans Adolf Von Baeyer ; durante la segunda mitad del siglo XIX y primera mitad del XX, la anestesia se sigue basando en la administración de fármacos inhalados , fundamentalmente cloroformo y óxido nitroso, y es en este entorno donde se realizan los avances más significativos (33-34). Sin embargo, es en esta primera mitad del siglo XX cuando se desarrolla la idea de la moderna inducción intravenosa, basada en aquel entonces en la administración de nuevos barbitúricos (35).

Además, se sientan las bases prácticas de la división conceptual entre analgesia e hipnosis como componentes individualizados de la anestesia a partir de los trabajos de George Washington Crile sobre la facilitación del dolor postoperatorio por los estímulos nociceptivos intraoperatorios y la “anoci-association” que , ya en 1908 anticipó técnicas relacionadas con la analgesia preventiva, anestesia combinada y la analgesia multimodal utilizadas hoy en

dia.(36-38). Otros anestésicos intravenosos distintos de los barbitúricos también fueron objeto de numerosos estudios, aunque ninguno sea utilizado en la actualidad (39).

La moderna inducción anestésica, tal como la conocemos en la actualidad no sería posible sin los dispositivos para su infusión que ya hemos reseñado, pero tampoco sin la posibilidad de control de la vía aérea y la ventilación que también tuvo un desarrollo muy importante en estas primeras décadas del siglo XX impulsado por el crecimiento tanto de la anestesia inhalatoria (40-45), cómo de la utilización de nuevos fármacos intravenosos como el hexobarbital que han sido utilizados hasta hace pocas décadas (46) .

En relación con los fármacos inductores utilizados en este trabajo, hay que recordar a John Lundy que además de utilizar el término “anestesia balanceada”, por primera vez , crear el primer banco de sangre en 1935 y desarrollar el concepto de “cuidados postanestésicos” en 1942 ; marca un hito en la utilización de los modernos inductores al usar el tiopental para la inducción de la anestesia en 1934, aunque Waters fué el primero que administró tiopental sódico a un paciente; fueron sin duda pioneros que destacaron en el desarrollo y aplicación de un fármaco que casi un siglo después, constituye parte fundamental del presente trabajo y de la práctica anestésica cotidiana.

En las últimas décadas del siglo XX vieron la luz los otros dos inductores que hemos utilizado, por una parte el propofol en 1989 y por otra en 1973 Doenicke administra por primera vez en Alemania el derivado imidazólico, etomidato que había sido sintetizado en 1971 por Janssen (47).

No podemos finalizar este breve repaso sobre la importancia del componente de “hipnosis” o “inconsciencia”, en el ámbito de la anestesia sin mencionar el desarrollo de los monitores de profundidad anestésica durante la última década del siglo XX y la primera del XXI; fundamentalmente aquellos derivados del EEG, como el BIS, (Bispectral Index Scale), primer monitor de efecto anestésico basado en EEG aprobado por la FDA en 1996 para esta utilización. La electroencefalografía se había utilizado en los quirófanos desde principios del año 1930 para monitorizar pacientes que requerían una supresión de la

actividad cortical en un intento de conseguir una adecuada protección cerebral, sobre todo en pacientes neuroquirúrgicos, pero fueron los monitores como el BIS y el módulo de “Entropía”, cuyo algoritmo fué publicado en 2004 (48) adaptando la teoría de la entropía aplicada a la comunicación de Shannon (49), los que consiguieron adaptar la interpretación del EEG para su uso cotidiano en el quirófano.

5.2. CONCEPTO DE PROFUNDIDAD HIPNÓTICA.

Los conceptos actuales de profundidad hipnótica no son sino la expresión de la evolución natural del concepto de anestesia y profundidad anestésica. Así, podemos considerar profundidad hipnótica y anestésica como sinónimos en la mayoría de los casos asociando el grado de abolición de conciencia, memoria y respuesta a los estímulos quirúrgicos.

La definición de anestesia y la división en sus componentes transcurrió por un proceso histórico que terminó por definirla como un triángulo en cuyos vértices estaban situadas la hipnosis, la analgesia y la relajación muscular; esta imagen gráfica que resulta útil desde el punto de vista pedagógico, es sin duda extremadamente simple. Las últimas teorías, surgidas en gran medida por la evolución tecnológica de la monitorización han definido ésta como un complejo conglomerado de distintos componentes corticales y subcorticales que es necesario controlar. (Fig 1)

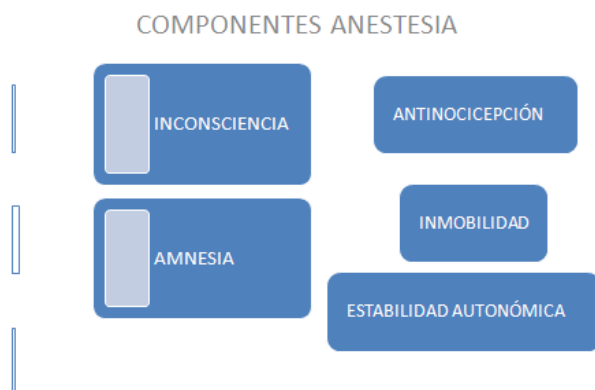


FIG 1: Componentes corticales y subcorticales de la anestesia.

Plomley y Snow clasificaron en 1847 los estados de profundidad anestésica en tres fases: excitación (consciente e inconsciente), narcosis e intoxicación y casi un siglo después Guedel en 1920 describió los distintos planos anestésicos alcanzados con la administración de éter, mediante la observación de los signos oculares, respiratorios y musculares (50). Tras una primera carta

dirigida al American Journal of Surgery en 1920, publica en 1922 su trabajo sobre Anestesia Inhalatoria en los que describe de forma precisa estos planos, dividiendo su evolución en cuatro etapas:

-1ªetapa de analgesia: comienza al administrar el anestésico y termina con la pérdida de conciencia.

-2ªetapa: Delirio. Comienza al finalizar la anterior etapa con la pérdida de conciencia y finaliza al alcanzar el plano de anestesia quirúrgica. Dentro de esta etapa, el paciente atraviesa distintas fases que Guedel identifica con excitación y actividad voluntaria seguida de delirio con alteraciones de comportamiento como risa, canto, gritos o movimientos incoordinados y diversas manifestaciones físicas que se plasman en aumento del tono muscular, respiración irregular, incontinencia urinaria, náuseas , vómitos, dilatación pupilar y liberación de catecolaminas que ocasiona taquicardia e hipertensión.

-3ªetapa: Anestesia quirúrgica. Como en todos los casos su comienzo se solapa con el final de la anterior etapa y termina con el inicio de la siguiente, en este caso, con el cese de la respiración voluntaria.

En esta tercera etapa, Guedel describe los signos físicos a los que el clínico debe estar atento para valorar la profundidad de esta “anestesia quirúrgica”; estos signos se relacionaban con la frecuencia y profundidad de la respiración, la pérdida de reflejos o la inspección del movimiento ocular y el diámetro de la pupila .

-4ªetapa: parálisis bulbar. Esta etapa correspondería a un estado de sobredosificación y toxicidad caracterizado por midriasis fija, parálisis respiratoria e hipoxia aguda seguida de parada cardíaca y muerte.

Una clasificación sencilla del grado de profundidad hipnótica es el de la escala MOAAS/S, cuya validez fue demostrada por Chernick y cols (Tabla 1) (51).

TABLA 1: Escala de profundidad hipnótica MOAAS/S

Signo	Grado de MOAAS/S*
Despierto	5
Sedado, obedece una orden compleja	4
No responde a una orden verbal, sí a un estímulo	3
No responde a un estímulo superficial	2
No responde a un estímulo intenso o quirúrgico	1

*MOAAS/S: "Modified observer's assessment of alertness/sedation scale".

Las modernas definiciones de anestesia y profundidad anestésica puede decirse que comienzan con la de Prys-Roberts que define la anestesia como el estado que consigue la supresión de los componentes sensoriales somáticos y viscerales y la percepción del dolor, considerando que analgesia, relajación muscular y supresión de la actividad autónoma no serían realmente componentes de la anestesia aunque sean condiciones deseables que pueden ser logradas de forma individual con fármacos específicos (13). Kissin, define la anestesia y el grado de profundidad anestésica como un conjunto de acciones farmacológicas y no tanto de distintos componentes (52-53), haciendo, además recopilación de las definiciones de otros autores (Tabla 2) (52).

TABLA 2: Definiciones del Estado de Anestesia ⁵²	
Autores	Definición
Prys-Roberts	<i>Supresión de la percepción sensorial producida por drogas en la que el paciente no percibe ni recuerda el estímulo producido por noxas quirúrgicas.</i>
Eger	<i>Inconciencia-olvido e inmovilidad.</i>
Pinsker	<i>Parálisis, inconciencia y atenuación de respuestas al estrés.</i>
Woodridge	<i>Bloqueo sensorial, bloqueo motor, bloqueo de los reflejos y bloqueo mental.</i>
Kissin y Gelman	<i>Todos efectos separados para proteger al paciente del trauma quirúrgico.</i>

El estado de completa ausencia de percepción con carencia total de memoria implícita o explícita y falta de respuesta autonómica a estímulos nocivos en el marco de una completa estabilidad hemodinámica es la situación óptima y deseable durante la mayor parte del acto anestésico, teniendo siempre en cuenta que estas condiciones, aunque ligadas, pueden conseguirse en distinto

grado y por separado, como ya hemos comentado, representando un importante factor de confusión el considerar que la evolución de los planos conseguidos por los distintos componentes es paralela (52-53). La diferenciación entre memoria explícita (el paciente sabe lo que recuerda), e implícita (el paciente no sabe lo que recuerda, pero estos recuerdos pueden causar cambios profundos en la esfera afectiva o del comportamiento) (54-55), nos lleva a un estadiaje en la profundidad anestésica que tenga en cuenta la pérdida de estas dos capacidades y que contemple la posibilidad de que el paciente se encuentre en un estado denominado EIP (estado de inconsciencia parcial), que resultaría posteriormente en recuerdos espontáneos o inducidos del proceso (56-58). Con estas consideraciones, los estadios de menor a mayor profundidad serían, según Jones y Konieczko (59):

- 1. *Percepción consciente con memoria explícita.***
- 2. *Percepción consciente sin memoria explícita.***
- 3. *Percepción subconsciente con memoria implícita.***
- 4. *Ausencia de percepción .***

Mientras el estadio 4 corresponde a la profundidad en la que se debe encontrar cualquier paciente sometido a cirugía bajo anestesia general, los estadios 1,2 y 3 pueden ser calificados como situación de “awareness” o percepción-despertar intraoperatorio (DIO), con las consecuencias psicológicas (crisis de ansiedad, trastornos del sueño, terrores y pesadillas hasta en el 50 % de pacientes) (60-61) y legales que pueden derivarse de tal complicación anestésica (62-63). Estas situaciones de DIO pueden llegar, a presentarse en un porcentaje que oscila entre el 0,1 y mas del 10% dependiendo de los fármacos utilizados, de los autores y del tipo de cirugía; los estudios prospectivos mas amplios realizados en Europa y Estados Unidos, arrojan una incidencia de 0,1-0,18% predominando en aquellos pacientes a los que se han suministrado relajantes neuromusculares (64-65).

Aunque parece lógico pensar que la anestesia total intravenosa (TIVA) puede ser causa de una mayor incidencia de DIO que la anestesia inhalatoria, ya que en la anestesia inhalatoria mediante gases halogenados contamos con la monitorización continua de la cifra de concentración de gas espirado, cifra que podemos comparar con la concentración alveolar mínima CAM para ese gas,

ofreciéndonos aparentemente mayor garantía en cuanto a la profundidad anestésica alcanzada por el paciente. Sin embargo esta sensación no parece corresponderse con la realidad (66-68).

El fenómeno de DIO, es más frecuente en aquellas cirugías y pacientes en los que es particularmente difícil mantener una profundidad hipnótica adecuada, como sucede en cirugía cardíaca (circulación extracorpórea), obstetricia (cesárea) (69-73) y traumatología (74).

Hay que incidir en que el mantenimiento del nivel de conciencia adecuado se debe no sólo a la administración de fármacos hipnóticos sino también de otros coadyuvantes como los opioides que modulan la respuesta e impiden la superficialización de este nivel ante estímulos dolorosos, a pesar de necesitar muy altas concentraciones para producir hipnosis “per sé” (52). Así la asociación de opioides al propofol consigue que éste suprima la respuesta simpática al estímulo quirúrgico a concentraciones muy inferiores a las necesarias cuando se administra sólo; sin embargo, esta potenciación que se observa claramente al combinar remifentanilo con propofol, no se acompaña de un claro reflejo en el EEG y en las cifras de BIS y “entropía” que parecen estar relacionadas sobre todo con la dosis del hipnótico intravenoso, en este caso propofol, siendo la influencia del opioide en estos valores bastante reducida. (75) El mismo efecto se observa con los fármacos halogenados (53,76). Hay que reseñar cómo los opioides, cuando se administran por vía intravenosa, e intradural en menor medida, ocasionan una importante disminución de la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales y un aumento de su latencia (77), del mismo modo que los fármacos clasificados como hipnóticos, siendo fundamentales en la inhibición del movimiento durante la anestesia gracias, probablemente, a su acción a nivel espinal (78).

Estos hallazgos parecen refrendar la teoría de P. Glass según la cual, la interacción de los opioides potenciando la profundidad anestésica conseguida por los hipnóticos, no se basaría en una potenciación farmacológica sino en una actuación en distintos lugares anatómicos (79-80) en la que la pérdida de conciencia se conseguiría mediante la

acción de los hipnóticos a nivel cerebral, mediada en su mayor parte por la interacción con el receptor GABA mientras que los opioides conseguirían evitar la llegada de estímulos nociceptivos capaces de superficializar el nivel anestésico mediante su acción a nivel espinal uniéndose a receptores específicos. Esta inhibición a nivel espinal también puede ser conseguida mediante anestésicos inhalatorios halogenados, a una concentración muy superior a la necesaria para conseguir pérdida de conciencia (81-82) puesto que éstos presentan una acción dual hipnótico-supraespinal y analgésica-espinal. De hecho, para conseguir una inhibición del movimiento en modelos animales a los que se les administran halogenados sólo a nivel cerebral sin efecto sobre la médula, las concentraciones han de ser mucho más altas, multiplicando la CAM del isofluorano y halotano por dos y por tres respectivamente (78-83), también se ha demostrado que la anestesia combinada, consistente en la administración de anestésicos locales por vía epidural, simultáneamente a la administración de la anestesia general, en este caso con agentes halogenados, reduce la CAM en un 50%, como consecuencia de un efecto central indirecto que podría considerarse como una deaferenciación reversible de la médula espinal (84).

Esta reducción de la CAM refleja un efecto real, ya que si la medida del efecto del anestésico halogenado se realiza a través de la monitorización electroencefalográfica, se constata una reducción de las necesidades de anestésico inhalatorio cuando se realiza simultáneamente un bloqueo epidural con anestésicos locales (85).

Como veremos mas adelante, el grado de disminución del nivel de conciencia ha tenido que ser valorado clásicamente mediante la observación clínica de los efectos secundarios de los fármacos administrados. En el caso de los inhalatorios halogenados se ha considerado que la consecución de un plano adecuado de inconsciencia estaba asociado a la ausencia de respuesta autonómica al estímulo quirúrgico. En general, esto es cierto para la mayoría de pacientes ya que la inconsciencia adecuada se consigue antes y con

concentraciones menores que la supresión de respuestas autonómicas, pero en algunos casos, podemos tener una ausencia completa de respuesta simpática al estímulo quirúrgico en un paciente consciente o al menos con la posibilidad de tener memoria implícita o explícita del proceso (86).

Desde épocas recientes, tenemos la posibilidad de conocer la concentración en gas espirado por el paciente equivalente a la concentración en el “órgano diana” que es el sistema nervioso central (SNC), y que asociada al conocimiento de las distintas concentraciones alveolares mínimas (CAM) de cada anestésico inhalatorio, nos aproxima a una valoración más precisa del “probable” nivel de conciencia (87-88), con las limitaciones que hemos señalado en el párrafo anterior. En el caso de la anestesia total intravenosa continua (TIVA), sólo podemos calcular una estimación de la concentración plasmática efectiva (C_e 50) , expresión de la misma en la biofase, mediante la infusión con sistemas TCI (Target Controlled Infusion), los cuales basan su cálculo en la extrapolación de miles de datos de pacientes integrados en los parámetros de la bomba de infusión (89)

5.3. MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA.

El objetivo de monitorizar la profundidad hipnótica o anestésica es múltiple. Por una parte resulta necesario limitar las dosis de fármacos ajustando su administración en tiempo real y mejorando la seguridad del paciente, tanto en el periodo intraoperatorio como en el postoperatorio inmediato; esta contención en el suministro de fármacos aporta estabilidad hemodinámica, facilita una rápida recuperación y disminuye sensiblemente las complicaciones y el coste económico de los procesos (90-91); por otra parte, resulta necesario asegurar la completa pérdida de la conciencia durante el proceso anestésico para evitar experiencias altamente traumáticas, que conllevan secuelas psicológicas graves para el paciente y procedimientos legales indeseables para el anestesiólogo y la institución donde ejerza su práctica médica.

Tradicionalmente, la profundidad hipnótica durante el acto anestésico se valoró mediante la observación del balance entre inhibición de movimientos en respuesta a estímulos dolorosos y mantenimiento de la respiración espontánea (92). Desde que Guedel define el concepto de “plano anestésico” (50), la valoración de la profundidad anestésica se ha continuado realizando mediante la cuantificación de parámetros cardiorrespiratorios como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las variaciones en el patrón normal respiratorio y sobre todo, la inmovilidad ante el estímulo quirúrgico. Éste último parámetro y la variabilidad del patrón respiratorio, han perdido todo su valor desde la introducción en la década de 1940 del uso de relajantes neuromusculares para facilitar la cirugía y la adaptación a la ventilación controlada. Incluso en aquellos pacientes a los que no se han administrado relajantes neuromusculares, la relación entre inmovilidad e inconsciencia es ciertamente labil, ya que parecen ser efectos farmacológicos independientes causados por la acción a nivel espinal y supraespinal respectivamente, de este modo, no tendría relación el riesgo de DIO con los movimientos intraoperatorios, pudiendo darse estos incluso con EEG isoelectrico (93-94). Del mismo modo puede inhibirse la respuesta de movimiento al estímulo doloroso mediante el efecto directo sobre la médula espinal y no por su acción a nivel central (95). Por otra parte los signos de variabilidad cardiorrespiratoria pueden ser interpretados subjetivamente y están condicionados por factores distintos al

nivel de conciencia como son los estímulos dolorosos o el grado de relajación neuromuscular. Además, la respuesta hemodinámica a los fármacos anestésicos es realmente un efecto secundario no deseado de los mismos y no su efecto clínico terapéutico y aunque, tanto el efecto clínico como el secundario son dosis-dependientes, la evolución de ambos en el tiempo no siempre es paralela. De ello se deduce que signos clínicos clásicos como hipotensión, bradicardia o depresión respiratoria pueden acompañarse de un nivel hipnótico insuficiente, anestesia superficial y, en el peor de los casos, despertar intraoperatorio (86).

La objetividad y la precisión en la monitorización del nivel de profundidad anestésica aumenta sensiblemente con la aparición de los nuevos fármacos inhalatorios halogenados. Eger plantea el concepto de CAM en 1965, como la concentración alveolar mínima del anestésico inhalatorio que consigue abolir la respuesta a los estímulos quirúrgicos en el 50% de pacientes, de forma que el paciente no se mueva (96), introduciendo una manera objetiva de cuantificar la potencia de los anestésicos inhalatorios, basándose en una relación estímulo-respuesta.

La CAM de un anestésico representa un punto en la curva de concentración-respuesta y este concepto de la CAM puede ser extendido a la curva completa de concentración-respuesta, estableciendo por tanto la CAM 95 o la CAM 99.

El concepto de CAM de Eger pierde valor con la generalización del uso de RNM que impiden los movimientos del paciente como respuesta a los estímulos siendo necesario valorar la respuesta autonómica y desarrollándose el concepto de CAM-BAR o concentración alveolar mínima necesaria para inhibir la respuesta autonómica al estímulo quirúrgico en el 50% de pacientes, que es mayor que la CAM de Eger, mientras la CAM-despertar, concentración que inhibe la respuesta a un estímulo verbal, y la CAM- sueño, tienen valores casi un 50% inferiores a la CAM de Eger (97), aunque paradójicamente, hemos visto que una ausencia total de respuesta autónoma no asegura una profundidad hipnótica adecuada (86). La CAM-incisión y la CAM-intubación tendrían valores intermedios. En la tabla 3 se expone la relación entre la CAM de Eger y la CAM-despertar para distintos agentes halogenados.

TABLA 3: Relaciones entre CAM-despertar/CAM-Eger para diferentes anestésicos (55).			
	CAMdespertar%	CAMEger%	Relación CAMdespertar/CAM
Halotano	0,40%	0,74%	55%
Isoflurano	0,50%	1,28%	39%
Desflurano	2,50%	5,00%	50%
Sevoflurano	0,70%	1,70%	41%

En los agentes intravenosos, el equivalente a la CAM de Eger, es la concentración plasmática efectiva 50 (Ce 50) , que inhibe el movimiento como respuesta al estímulo quirúrgico en el 50% de los pacientes y que como se ha señalado en el apartado anterior, sólo puede ser calculada de forma estimativa mediante la administración con sistemas de infusión controlada TCI (89). Las Ce 50-sueño, Ce 50-despertar, etc, muestran una relación similar con la Ce 50 (son muy inferiores), a la que se ha reseñado en el caso de la CAM.

En el caso de la anestesia total intravenosa continua (TIVA), sólo podemos calcular una estimación de la concentración plasmática efectiva (Ce 50), expresión de la misma en la biofase, mediante la infusión con sistemas TCI (Target Controlled Infusion), los cuales basan su cálculo en la extrapolación de miles de datos de pacientes integrados en los parámetros de la bomba de infusión (89).

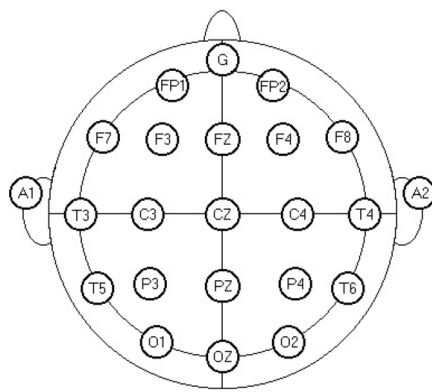
En definitiva, la monitorización de la profundidad anestésica se ha basado en la valoración de la respuesta neurovegetativa reflejada en signos clínicos como el lagrimeo y en la variación de los parámetros fisiológicos como presión arterial y frecuencia cardíaca (98), hasta la aparición de la posibilidad de monitorizar los gases espirados y del cálculo computerizado de las concentraciones plasmáticas de hipnóticos intravenosos . En 1987, Rampil y cols. demostraron que existía buena correlación entre la variación de respuestas autonómicas y la de la señal procesada de EEG (99). Así, la combinación entre la observación de parámetros fisiológicos y concentraciones farmacológicas, que había sido el

mejor y mas seguro sistema de monitorización del nivel y profundidad hipnótica dió paso al desarrollo de métodos electrónicos, basados en su mayoría en el análisis de la señal digitalizada y computerizada del electroencefalograma (EEG) ; análisis que puede expresarse en distintas monitorizaciones, muchas de las cuales ya fueron descritas por Levy y cols en 1980 (100); esto no implica que debemos olvidar la valoración de las distintas constantes vitales y la exploración clínica para determinar la profundidad hipnótica y el nivel de analgesia, evitando depender exclusivamente de la monitorización neurofisiológica (101).

5.3.1. Monitorización de la profundidad hipnótica basada en el electroencefalograma.

El último avance en la monitorización de la profundidad hipnótica ha consistido en el desarrollo de los monitores electrónicos que se utilizan en la actualidad basados en un análisis computerizado de la señal electroencefalográfica (EEG). El electroencefalograma es la suma y registro en tiempo real de los potenciales postsinápticos originados en las células piramidales del cortex. Estos potenciales son recogidos por electrodos colocados en el cuero cabelludo y expresados en ondas que se clasifican normalmente atendiendo a su frecuencia y que presentan una resolución temporal menor de 4 mseg. Los electrodos son los encargados de convertir corrientes iónicas en corrientes eléctricas y suponen una interfase entre el tejido vivo y el equipo de registro.

Estos electrodos se colocan en número de 21 en el registro convencional de EEG según el sistema internacional 10-20 (Fig 2); este gran número de electrodos aporta complejidad al sistema y es otra de las barreras que ha habido que superar para que la electroencefalografía fuera utilizada de forma cotidiana en anestesiología.



- Fp: Frontal anterior
- F: Frontal
- T: Temporal
- C: Central
- P: Parietal
- O: Occipital.
- A: Oreja o apófisis mastoides.
- IMPAR: hemisferio izquierdo
- Par: Hemisferio derecho
- Z: Línea media.

FIG 2: Colocación de electrodos del EEG según el sistema internacional

Antes de poder visualizar en un monitor o imprimir en un papel las ondas correspondientes a los potenciales registrados, hay que sumar una gran cantidad de impulsos para compensar la atenuación que sufren los pequeños potenciales hasta llegar al receptor, además éstos han de ser amplificados por algún sistema computerizado.

Una vez amplificadas, se obtiene una secuencia de ondas. Estas ondas tendrán distinto voltaje o amplitud, frecuencia y fase. La frecuencia será la que determine los distintos ritmos y tipos de ondas; esta frecuencia corresponde al número de ondas presentes a lo largo de un segundo, midiéndose en Herzios (Fig 3) (102).

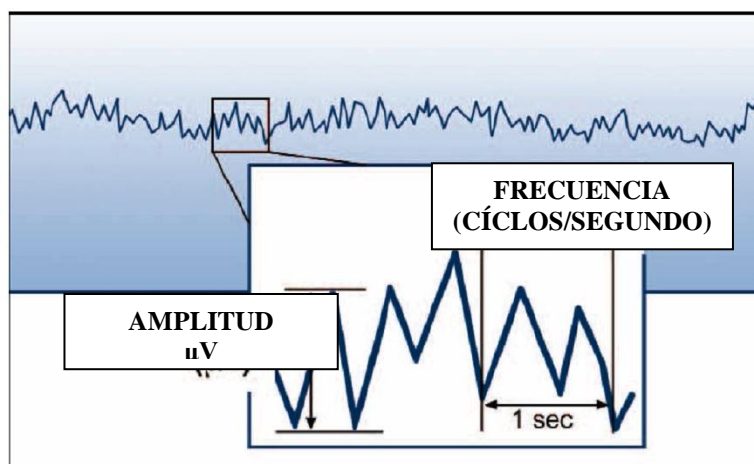


FIG 3: Componentes de las ondas del EEG (102).

El EEG en conjunto tendrá una frecuencia de de 0.5 a 70 Hz, denominándose este amplio espectro “ancho de banda.” Los principales ritmos fisiológicos del EEG en el paciente adulto pueden considerarse como sub-bandas y son:

- Ondas alfa:

Su frecuencia se encuentra entre 8 y 12 Hz. Es el ritmo predominante en vigilia normal en adultos. Tiene origen predominantemente occipital (Fig 4).

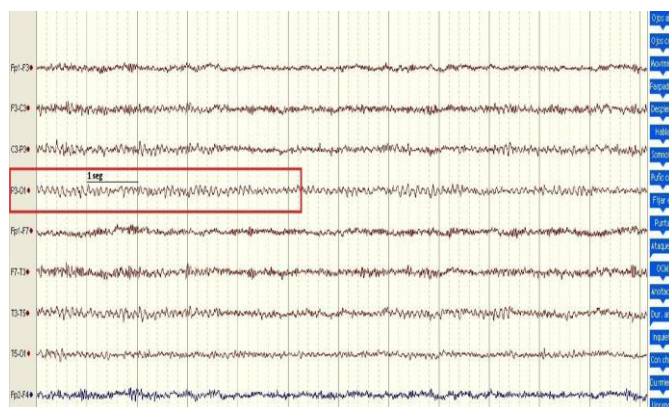


FIG 4: Ritmo alfa registrado en región occipital.

- Ondas Beta

Corresponden a actividad rápida de localización preferentemente frontal y temporal con frecuencias de 12 a 50 Hz (Fig 5). Aunque hay pacientes que presentan este registro de forma basal, se observa sobre todo en estados de tensión o nerviosismo. Durante el proceso anestésico puede aparecer tras la premedicación, ya que este tipo de ondas es provocado por la administración de benzodiacepinas o barbitúricos en pequeñas dosis (103). Los barbitúricos a dosis hipnóticas producen alteraciones del ritmo alfa, y en el caso del tiopental, patrones brote-supresión (104).

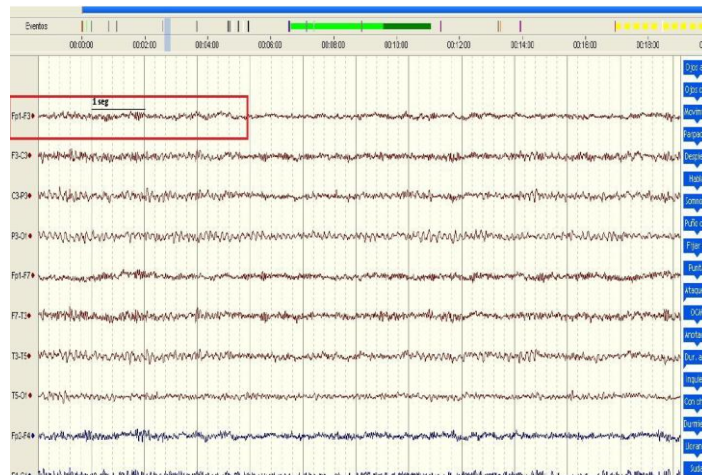


FIG 5: Ritmo beta basal registrado en región frontal.

- Ondas delta:

Generadas por una actividad muy lenta entre 0-4 Hz. Aunque puede observarse su presencia en registros infantiles o en las fases tres y cuatro del sueño fisiológico, su aparición en la vigilia del adulto es signo de patología cortical y/o subcortical (Fig 5) .

En ocasiones, durante la anestesia general y sin que venga precedido de causa evidente, se producen trenes de ondas delta o semejantes a las delta, de gran amplitud y muy baja frecuencia. Esta desaceleración sin causa aparente se ha denominado registro “delta paradójico” (105), y puede simular patología isquémica cerebral.



FIG 6: Ondas delta registradas en región parietal.

- Ondas Theta :

Corresponden a una frecuencia lenta de 4 a 8 Hz. Como las ondas delta, su presencia en el adulto en vigilia es patológica y es signo de lesiones corticales y subcorticales pero en niños y en el sueño fisiológico puede ser normal.

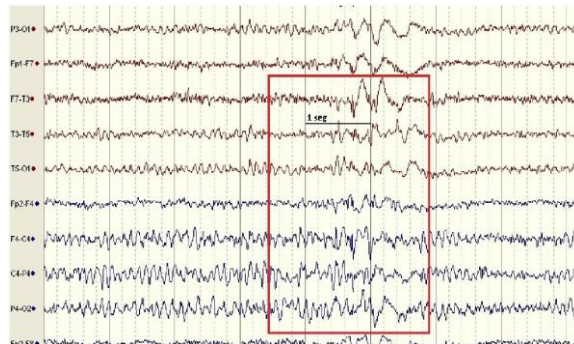


FIG 7: Ondas Theta.

El estudio de la respuesta del EEG tras la administración de fármacos ya había comenzado en los años treinta del pasado siglo XX, como demuestran los trabajos, tanto del pionero en el desarrollo del EEG, Berger (106) como de Gibbs y Lennox en la década de 1930 y posteriormente en la década de 1950 (107). Hoy en día, se conocen bien las respuestas electroencefalográficas que se producen durante el desarrollo de una anestesia general (Fig 6). Así, por ejemplo, los registros lentos como los correspondientes a ondas delta que aparecen en las fases de sueño no REM, son también predominantes durante una anestesia general, mientras las fases de supresión de la actividad son más frecuentes según aumenta la profundidad hipnótica. Las frecuencias mas altas como las correspondientes a ondas beta, predominan en vigilia o en anestesia superficial (Fig 8).

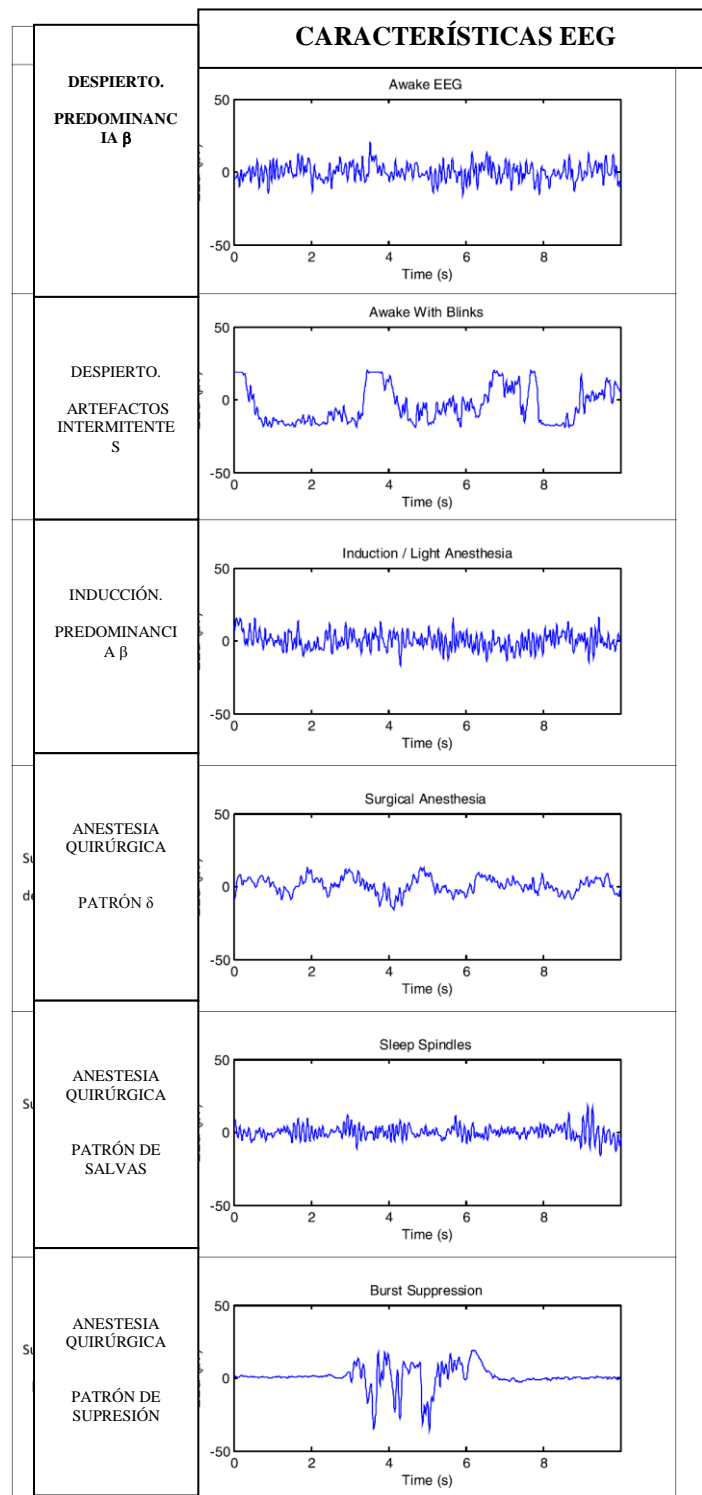


FIG 8: Frecuencia de las ondas cerebrales y profundidad anestésica (103).

Este comportamiento del EEG, tras la administración de hipnóticos, se denomina “sincronización de la señal” y consiste en el paulatino predominio de ondas de baja frecuencia y de elevada amplitud, denominado estado LFHA (low frequency high amplitude) durante la inducción anestésica, este estado se mantiene durante la anestesia general y revierte también de forma gradual al

estado de vigilia HFLA (high frequency low amplitude) en la fase de despertar o educción anestésica (Fig 9) (102).

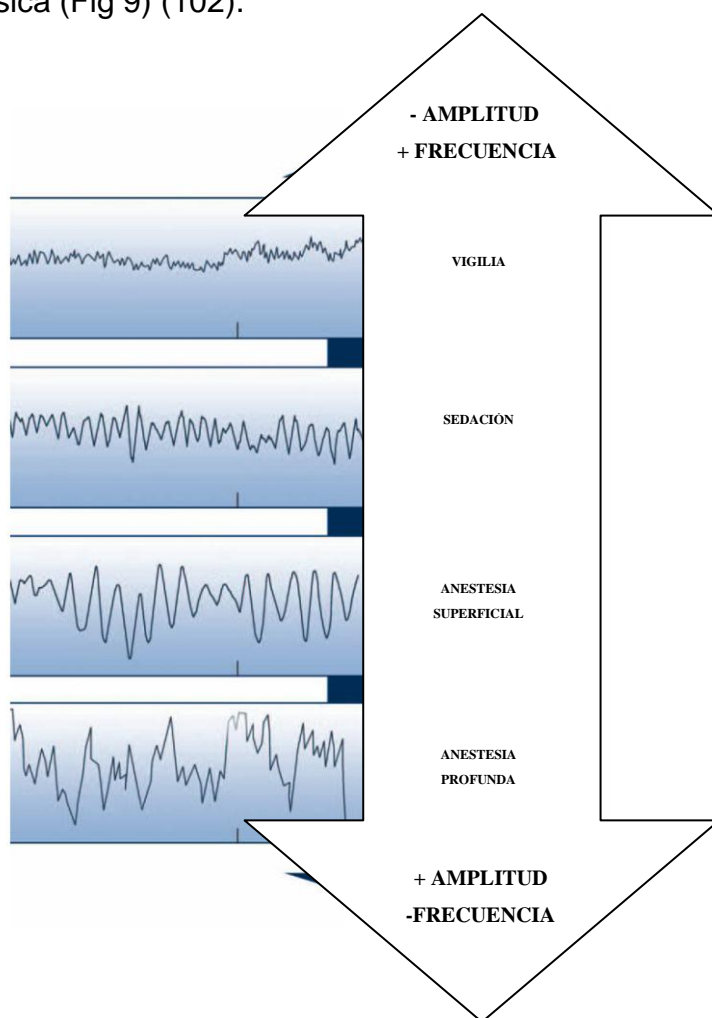


FIG 9 : Evolución de la “sincronización de la señal” durante la profundización de la anestesia.

Desde que se publicaron los primeros trabajos ya citados (106-107), ha habido que esperar varias décadas hasta disponer de aparatos validados y de utilidad clínica en la práctica de la anestesiología; esta espera se ha debido a la necesidad de desarrollar sistemas informáticos que fueran contenidos en precio, tamaño y sencillez de uso y que fueran capaces de procesar la señal EEG en tiempo real arrojando un valor numérico que tuviese, no sólo validez, sino una fácil y rápida interpretación por el anestesiólogo. La sencillez de colocación de los electrodos, reduciendo su número al máximo (3 electrodos frontales en el caso del BIS espectral y de la entropía) también ha sido importante para popularizar el uso de monitores basados en el EEG.

Estos monitores recogen la señal del EEG mediante dichos electrodos de superficie, registrando una señal compuesta de:

$$\text{SEÑAL} = \text{EEG} + \text{EMG} + \text{RUIDO}$$

EL EMG, corresponde al electromiograma que se genera con la contracción espontánea de los músculos supraciliares y que variará sobre todo, con el grado de relajación neuromuscular. El ruido es producido por las interferencias, de origen mecánico (movimientos pasivos, temblores...) o de origen electromagnético (bisturís eléctricos, otros monitores, motores eléctricos etc.) , particularmente abundantes en los quirófanos. La capacidad de filtrar eficazmente esta contaminación de la señal EEG, e incluso de monitorizarla conjuntamente (EMG en el BIS o entropía de respuesta-RE, en el monitor de entropía), es otro de los avances técnicos que ha permitido la llegada de la monitorización EEG a la práctica cotidiana de la anestesiología.

Para Sebel y cols (108), que estudiaron la validez de los potenciales evocados como monitorización del grado de inconsciencia, esta validez debe avalarse por presentar un cambio gradual en función de los distintos niveles de profundidad anestésica, ser independiente de la técnica anestésica empleada, responder frente a situaciones de estímulo quirúrgico cuando la anestesia es inadecuada y ser de fácil manejo, de uso rutinario y exento de interferencias.

Rampil, publica en 1998 nueve puntos que definen las características que debe poseer un monitor de profundidad hipnótica (109):

- 1.-Capacidad de discriminar entre los estados despierto y dormido.*
- 2.-Variar con diferentes concentraciones del fármaco anestésico*
- 3.-Ser independiente del tipo de anestésico utilizado*
- 4.-Presentar cambios similares con distintos anestésicos a dosis equipotentes*
- 5.-Reflejar un balance entre estímulos nociceptivos y concentración del fármaco*
- 6.-Tener una respuesta inmediata*

7.-Ser no-invasivo

8.-Ser fácil de usar y de interpretar

9.-Tener un precio asequible

Los puntos 2,3 y 4 tienen particular protagonismo entre las motivaciones de este trabajo.

Esta monitorización basada en el análisis de la señal EEG, puede dividirse en dos grandes grupos según se estimule o no, la respuesta del EEG: Monitorización activa y monitorización pasiva.

5.3.1.1. MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA BASADA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA. MONITORIZACIÓN ACTIVA DEL EEG.

Se estimula el cerebro con señales definidas y se mide la respuesta específica electrofisiológica expresada en potenciales evocados sensoriales. Según sea el tipo de estímulo, somático, visual, o auditivo, así serán los potenciales evocados : potenciales evocados somato-sensoriales (PESS), visuales (PEV) o auditivos (PEA). Por tanto, la capacidad de evocar una respuesta supone la integridad funcional del receptor y de su vía. Estimularemos los nervios periféricos con impulsos eléctricos o mecánicos, los ópticos con luces e imágenes y los auditivos con sonidos de distinta intensidad aplicados al oído externo. La información se obtiene del registro de EEG mientras se estimula de forma repetida.

Las variaciones en el potencial de membrana neuronal originadas tras el estímulo originan señales que pueden ser captadas con electrodos colocados sobre la frente del paciente. Estas señales son los potenciales evocados y están compuestas por secuencias o “barridos” de ondas oscilantes que forman picos y valles con una amplitud entre unos y otros de 0,5 a 12 μV . Las ondas de mayor amplitud (hasta 100mV), corresponden al electromiograma (EMG) o a otras señales correspondientes al EEG.

Además de la amplitud, es importante valorar si la onda es positiva o negativa (N-negativa y P-positiva) y la latencia de la misma (tiempo transcurrido entre el estímulo y la aparición de la onda), medido en milisegundos (ms). Todos los hipnóticos y los opioides (77) producen una disminución de la amplitud y un

alargamiento de la latencia, fenómeno conocido hace décadas, particularmente evidente con los anestésicos halogenados (110).

Esta ralentización de los potenciales evocados se corresponde a la disminución de la actividad cortico-mesencefálica observada tras la administración de estos fármacos y a la simultánea atenuación de la respuesta sensorial hasta su completa desaparición (111), siendo la respuesta auditiva la última en desaparecer (112).

Los potenciales evocados somatosensoriales PESS (Fig 8) se registran en cuero cabelludo tras estimular eléctricamente un tronco nervioso y expresan la integridad de la conducción ascendente por el haz espinotalámico y talamo-cortical. Su uso se ha hecho prácticamente imprescindible para discriminar lesiones neurológicas particularmente en cirugías en las que puede producirse un daño medular (113) (114), y podrían ser útiles para valorar el grado de adecuación de la analgesia intraoperatoria (115-116).

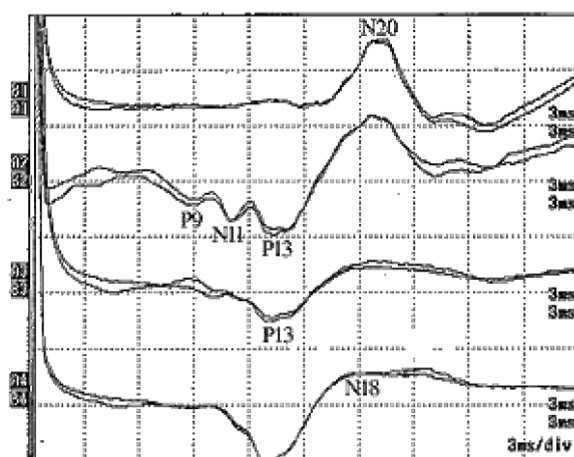


FIG 10: Potenciales evocados somatosensoriales (PESS).

Los potenciales evocados visuales PEV, han sido también evaluados para monitorizar la profundidad anestésica pero su extrema variabilidad ante múltiples circunstancias y su rápida abolición tras la administración de fármacos hipnóticos, hace que sólo pueda utilizarse en planos anestésicos muy superficiales, por lo cual la generalización de su uso, no parece viable (117)

En la monitorización utilizada en anestesia, los potenciales evocados más útiles son los auditivos (PEA) (116) que corresponden a una porción

representativa de la respuesta del EEG (118-121) y que aparecen como respuesta a estímulos auditivos inducidos que generan un barrido o secuencia de ondas ;esta respuesta se registra mediante unos electrodos que se colocan en el cuero cabelludo. Se pueden clasificar estos PEA según el tiempo que tardan en aparecer tras el estímulo auditivo (Fig 11) 111 (84):

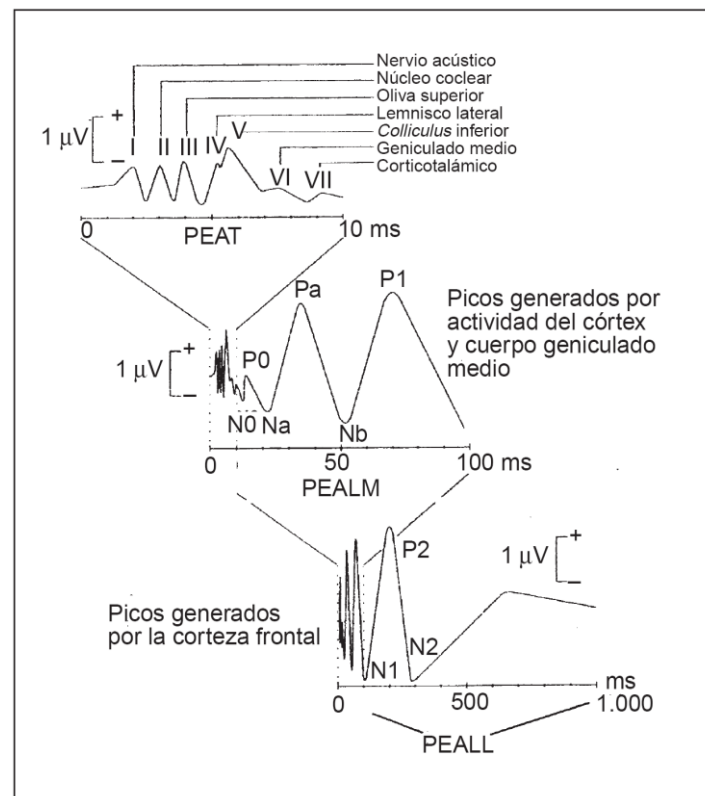


FIG 11: Generación de los PEA en el tiempo (111).

5.3.1.1.1.POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO DE ENCÉFALO.

Son los primeros en aparecer, se originan en los primeros diez minutos tras el estímulo en estructuras bien definidas del tronco del encéfalo numerándose de I a VI y según este origen, cada uno de los números romanos aparece como un pico diferenciado en la gráfica de ondas de estos potenciales evocados (122-123):

- I – Nervio acústico
- II – Núcleo coclear

- III – Oliva superior del puente caudal
- IV – Núcleo ventral del lemnisco lateral
- V – Colículo inferior
- VI – Cuerpo geniculado medio, radiación tálamo-cortical auditiva.

Su utilidad en anestesia no está relacionada tanto con la posibilidad de monitorización de la profundidad hipnótica sino con el diagnóstico inmediato de posibles lesiones neurológicas, particularmente troncoencefálicas que pueden causarse sobre todo durante procesos neuroquirúrgicos de la fosa posterior. (124). La lesión de estas estructuras o de las vías de conducción auditivas, impiden su aparición o disminuyen su intensidad, por eso también pueden ser una guía para valorar la integridad de las mismas en pacientes neurológicos o psiquiátricos cuya colaboración es compleja durante la exploración clínica. Su utilidad en anestesia está limitada por su poca o nula alteración con los fármacos habitualmente utilizados.

5.3.1.1.2.POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE LATENCIA LARGA .

Se generan a los 100-1.000 ms tras el estímulo acústico y reflejan la actividad cortical cognitiva originada en las áreas asociativas y frontales, al igual que los “PEAT” no son útiles para monitorizar la anestesia (125). Se atenúan rápidamente con la repetición del estímulo, disminuyendo la amplitud y la frecuencia de las ondas. Son útiles para valorar el nivel de percepción, ya que son muy sensibles a cualquier variación del nivel de atención o alerta y del estado emocional del sujeto, pero su atenuación con la disminución del nivel de atención y su gran variación interindividual los convierten en poco apropiados para la monitorización anestésica, aunque sí podrían ser útiles para valorar alteraciones cognitivas originadas por complicaciones derivadas de hipoxia o hipoperfusión surgidas durante la anestesia.

5.3.1.1.3.POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE LATENCIA MEDIA.

Son los potenciales evocados que se utilizan habitualmente para monitorizar la profundidad hipnótica, ya que hay una buena correlación entre la variación de los niveles de conciencia y los cambios en la morfología de los PEALM (126).

Estos cambios pueden expresarse con un número fácilmente interpretable por el anestesiólogo. Los PEALM son una respuesta generada entre los 10 y 100 ms posteriores al estímulo acústico, su origen se encuentra en el área auditiva primaria de la corteza cerebral.

Esta respuesta neurofisiológica que también se denomina respuesta cortical temprana o respuesta auditiva evocada, se compone de distintas ondas que pueden ser positivas o negativas, y según esta polaridad recibirán el nombre de "P" (positivas) o "N" (negativas); así se denominarán: No, Po, Na, Pa, Nb. Su origen es más difuso que el de otros potenciales.

Las ondas Pa y Nb se originan en el lóbulo temporal y en regiones subcorticales, el origen de la onda Na parece estar en el mesencéfalo, y P1 parece proceder de neuronas colinérgicas ascendentes reticulocorticales (111,127-128).

Cuanto mayor es la profundidad hipnótica, mayor es la latencia, sobre todo de las ondas Na y Pa y menor la amplitud de las ondas, particularmente de Nb, siendo esta onda y su latencia el referente utilizado por Schwender y cols. para predecir la respuesta ante un estímulo nociceptivo, fijando el límite en 60 ms (129-130).

Dosis crecientes de distintos fármacos inhalatorios como isoflurano y enflurano provocan aumento de la latencia y disminución de la amplitud de los PEALM y una supresión dosis-dependiente de estos potenciales. La disminución de esta amplitud, parece un buen índice para diferenciar los estados consciente-inconsciente. Esta misma respuesta se observa en el caso de hipnóticos intravenosos como propofol, tiopental y etomidato (131) fármacos que son objeto de este trabajo en relación a la respuesta reflejada en la monitorización de BIS y entropía durante la inducción con los mismos.

Los monitores que analizan los PEA, expresan la latencia en ms y la amplitud en μV .

La variación de la amplitud y la latencia siguen una evolución inversa cuando el paciente se superficializa, así, la latencia va disminuyendo al tiempo que aumenta la amplitud mientras el paciente recupera el nivel de conciencia (132).

Las variaciones en los PEALM, para poder ser utilizadas como monitorización de la profundidad hipnótica deben ser reflejadas en un índice numérico que las cuantifique y que sirva para discriminar los estados despierto-anestesiado y que pueda ser validado durante distintas cirugías y con la administración de distintos fármacos anestésicos (111).

El sistema de registro de los PEA, no sólo necesita un ordenador , un monitor y unos electrodos que recojan la señal generada por el cortex , sino que , a diferencia de otros monitores de profundidad hipnótica, también precisa un sistema generador de estímulos acústicos que puedan llegar hasta la corteza. Este estímulo debe tener una frecuencia de 6 a 9 Hz para que el tiempo de proceso de la señal sea adecuado, una duración de 0,1 a 3 ms y una intensidad de 60 a 80 dB que se encuentre ligeramente por encima del umbral de audición pero no genere contractura auricular o “startle effect” que desvirtúe la señal convirtiéndose en factor de confusión.

El filtrado del “ruido”, generado por interferencias electromagnéticas es aparentemente mas sencillo que en otros monitores de EEG ya que las señales EEG tienen relación directa con el estímulo acústico y no son aleatorias; por otra parte, los PEA tienen tan baja amplitud que la relación señal-ruido (SNR, “signal to noise ratio”) puede ser muy baja (cercana a 1) haciendo difícil la estimación del PEA.

Existen dos modelos matemáticos de extracción de los PEA:

- Modelo denominado “de la media movil” (MTA “moving time averaging”), que configura un método muy consistente basado en un promediado de las respuestas sincronizadas con un estímulo repetido entre 256 y más de 2000 veces. Este elevado número de repeticiones y su promediado supone una mejora virtual de la calidad de la señal para discriminarla del ruido (116).

Por otra parte, este sistema de mejora en el procesamiento y actualización de la señal, retrasa el mismo de treinta segundos a varios minutos debido al sistema de repetición del estímulo.

- Modelo de identificación de modelos autorregresivos (ARX) (119), mas moderno, es un sistema que tiene su origen en la estabilización de señales

infrarrojas utilizadas en la tecnología militar y que consigue extraer los PEA en muy poco tiempo y con no mas de quince “barridos” de señal (133-134).

Este modelo, se basa en el anteriormente mencionado modelo “MTA”. De hecho consiste en combinar dos entradas de este tipo, una con muchas repeticiones y buena relación SNR y otra con únicamente los quince barridos citados, que proporciona una rápida respuesta aunque con peor relación “SNR”.

Esta combinación consigue una rápida respuesta con calidad adecuada y relativamente poco ruido (135).

Para calcular el índice de profundidad hipnótica se utiliza el AEP-ARX-Index (AAI) descrito por Jensen (133) y calculado entre 20 y 80 ms tras el estímulo auditivo. Este “AAI” se expresa en una escala de 0 a 99 y tiene buena correlación con la escala de sedación-alerta OAAS (Observer’s Assessment of Alertness/Sedation scale) en adultos (136) (Fig 12).

- Nivel 6 Agitado
- Nivel 5 Responde rápidamente cuando se le llama por el nombre;
«alerta»
- Nivel 4 Letárgico, responde en tono normal cuando se le llama por el nombre
- Nivel 3 Responde sólo cuando se le llama por el nombre en voz fuerte y/o repetidamente
- Nivel 2 Responde sólo después de un estímulo doloroso (pinchazo, pellizco) o de agitarlo de forma suave
- Nivel 1 No responde después de estímulo doloroso o de agitarlo
- Nivel 0 No responde a ningún estímulo profundo

FIG 12: Escala de sedación-alerta OAAS.

No parece ocurrir lo mismo cuando se trata de niños, en los que la variabilidad interindividual es más alta que en los adultos y no se correlaciona adecuadamente con la escala de sedación UMSS (University of Michigan Sedation Scale for Children) (137) (Fig 13).

Tabla 3. Escala de Sedación de Michigan	
Profundidad	Descripción Clínica
Estadio 1	· Paciente despierto y alerta
Estadio 2	· Paciente despierto · Respuesta a estímulos auditivos o verbales

	presentes
Estadio 3	<ul style="list-style-type: none"> · Paciente dormido · Respuesta a estímulos táctiles presente, coordinada o adecuada
Estadio 4	<ul style="list-style-type: none"> · Paciente dormido · Respuesta a estímulos táctiles presente, pero no coordinada o inadecuada
Estadio 5	<ul style="list-style-type: none"> · Paciente dormido. Respuesta a estímulos táctiles ausente

FIG 13: Escala UMSS (137).

Existen en el mercado dos monitores, primero se comercializó el monitor de PEA basado en el modelo MTA, desarrollado por el grupo de investigación en Glasgow, liderado por Dr. Gavin Kenny y mas tarde el monitor A-line® (comercializado por Danmeter A/S, Odense, Dinamarca), para el registro de las variaciones de los PEALM que utiliza el índice AAI descrito por Jensen (133) y que hemos reseñado anteriormente .

5.3.1.2. MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD HIPNÓTICA BASADA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA. MONITORIZACIÓN PASIVA DEL EEG.

En general, todos los monitores de este tipo comparten un funcionamiento similar basado en la integración de varios descriptores independientes del EEG registrados sin aportar estímulos externos como en el caso de los potenciales evocados y plasmados en una sola variable que tiene origen en la aplicación de un algoritmo particular aplicado a los datos clínicos. Esta combinación correlaciona la monitorización con la profundidad hipnótica. Para poder utilizar el gran número de datos ofrecido por el EEG, es necesario, por tanto, procesar la señal recogida.

La monitorización pasiva del EEG parte del registro de éste como expresión de la actividad eléctrica espontánea del cortex cerebral. Esta actividad eléctrica se vé modificada por la administración de los distintos fármacos hipnóticos y refleja la profundidad hipnótica.

Todos los fármacos hipnóticos modifican el registro EEG, originando variaciones en el voltaje y la frecuencia pudiéndose establecer una relación

entre la concentración plasmática de algunos de ellos y las variaciones inducidas en el EEG procesado.

5.3.1.2.1.MODOS DE ANÁLISIS DE LA SEÑAL.

Para poder analizar la señal del EEG matemáticamente, es necesario captarla, digitalizarla y filtrarla previamente; además, para su manejo comparativo y estadístico es necesario utilizar datos logarítmicos ya que inicialmente el EEG no tiene una distribución normal o gaussiana. Por otra parte el realizar predicciones basadas en los análisis estadísticos de una señal estocástica como el EEG es complejo ya que por definición, sus valores futuros sólo pueden predecirse en función de una probabilidad de distribución de amplitudes observada previamente en esa señal.

Básicamente existen dos grupos de métodos matemáticos para analizar el EEG: los basados en el dominio tiempo (análisis no espectral), que interpretan los cambios de voltaje en las series de ondas de forma cronológica, es decir, en función del tiempo y los basados en el dominio de la frecuencia (análisis espectrales) que analizan la señal en función de ésta y de los componentes de las ondas. La entropía que valoraría el desorden de la señal del EEG, podría encuadrarse entre los análisis no espectrales o considerarse en un grupo independiente (138) (Fig 14).

	<i>Método de análisis</i>	<i>Parámetros derivados</i>
<i>Dominio temporal (análisis no espectral)</i>	Análisis aperiódico	<ul style="list-style-type: none"> • Ondas/seg • Amplitud/onda • Amplitud/seg • Tasa de supresión (TS)
	"Salvas-Supresión"	
	Redes neuronales	--
	Entropía Aproximada	--
<i>Dominio de la frecuencia</i>	Entropía de Shannon	
	Análisis espectral	Valores absolutos de potencia <ul style="list-style-type: none"> • Potencia total • Potencia en diferentes bandas de frecuencia
		Valores relativos de potencia <ul style="list-style-type: none"> • Potencia en las diferentes bandas, como razón de la potencia total
		Frecuencia <ul style="list-style-type: none"> • LE 95%, 90%, 50%, ...
		Correlación canónica semilinear (CCS) <ul style="list-style-type: none"> • PCUs para opiáceos, midazolam, propofol, agentes inhalatorios
	Análisis biespectral	Bicoherencia Subparámetros espectrales y no espectrales <ul style="list-style-type: none"> • Índice Biespectral

FIG 14: Métodos de análisis matemáticos del EEG basados en el dominio tiempo y en el de la frecuencia (138).

5.3.1.2.2. PARÁMETROS DERIVADOS DE LOS ANÁLISIS BASADOS EN EL DOMINIO TEMPORAL UTILIZADOS PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA.

Amplitud media de la señal por unidad de tiempo: Parámetro utilizado desde los años cincuenta. Mide el promedio de la amplitud de todas las señales registradas y fue utilizada por Bickford para diseñar un sistema de administración de eter (139) . Hoy en día no se utiliza este parámetro porque no es realmente representativo del grado de profundidad.

Cruce de la línea de voltaje cero ("zero crossing frequency"): Estudia las frecuencias y el número de veces que las ondas del EEG atraviesan la línea de voltaje cero, considerando positivo todo aquello que quede por encima de esta línea y negativo todo lo que quede por debajo, comparando posteriormente ambos conjuntos de fragmentos. No es un parámetro muy utilizado porque su valor disminuye en los pacientes anestesiados respecto a los que están en vigilia (140), subestima el conjunto de ondas de baja

amplitud que se superponen a ondas de gran amplitud y no valora aquellas que no atraviesan la línea de voltaje cero (141).

Análisis aperiódico: Este sistema detecta los puntos de máxima y mínima amplitud evaluando el tiempo que transcurre entre los máximos y entre los mínimos adyacentes. Es un derivado del análisis de la frecuencia de cruce de la línea isoelectrica descrito por Demetrescu (142) . Distingue dos bandas de frecuencias, mínimas (0,5 a 8 Hz) y máximas (8-30 Hz). De este análisis aperiódico se obtienen parámetros como la “amplitud promedio” tanto por onda como por unidad de tiempo y el promedio de ondas por unidad de tiempo, que han mostrado ser útiles para valorar los efectos centrales tanto de las benzodiacepinas como de los opioides (143-144). Este análisis aperiódico ha sido, de entre todos los sistemas de análisis basados en el dominio temporal , el más utilizado, no sólo en el desarrollo de modelos de actuación de fármacos de acción central sino también aplicado a la anestesiología en monitores comercializados para la práctica clínica (Lifescan®, Neurometrics), aunque hoy en día no se utilicen.

Tasa de supresión, (BSR-Burst suppression ratio): Se relaciona directamente con el denominado “Rango de supresión de sobretensión”, expresa la relación existente entre la porción del EEG con actividad electroencefalográfica (ondas rápidas intercaladas con ondas delta o theta) y los periodos isoelectricos mayores de 0,5 segundos que aparecen tras la administración de hipnóticos habitualmente utilizados en la inducción y el mantenimiento anestésico, constituyendo los denominados “complejos salva-supresión”. La tasa es la fracción del epoch (periodo de dos segundos), en que el EEG no supera 0,5 μ V sobre la línea, pudiéndose considerar isoelectrico. Es un parámetro que sirve de base para otros análisis como el Indice Biespectral y refleja la ralentización metabólica cerebral inducida por fármacos o por hipoxia (145). En la figura 15 se puede apreciar el efecto de los anestésicos causando periodos isoelectricos, “burst supresión” de siete segundos tras periodos de actividad de tres segundos.

Índice de supresión QUAZI: Está en íntima relación con la tasa de supresión. Es un parámetro capaz de discriminar tasas de supresión residuales que sobrepasen la línea isoelectrica (más de $0,5 \mu V$) y que supongan una interferencia en la medición. Esto se consigue incorporando información de ondas muy lentas con frecuencias menores de 1Hz.

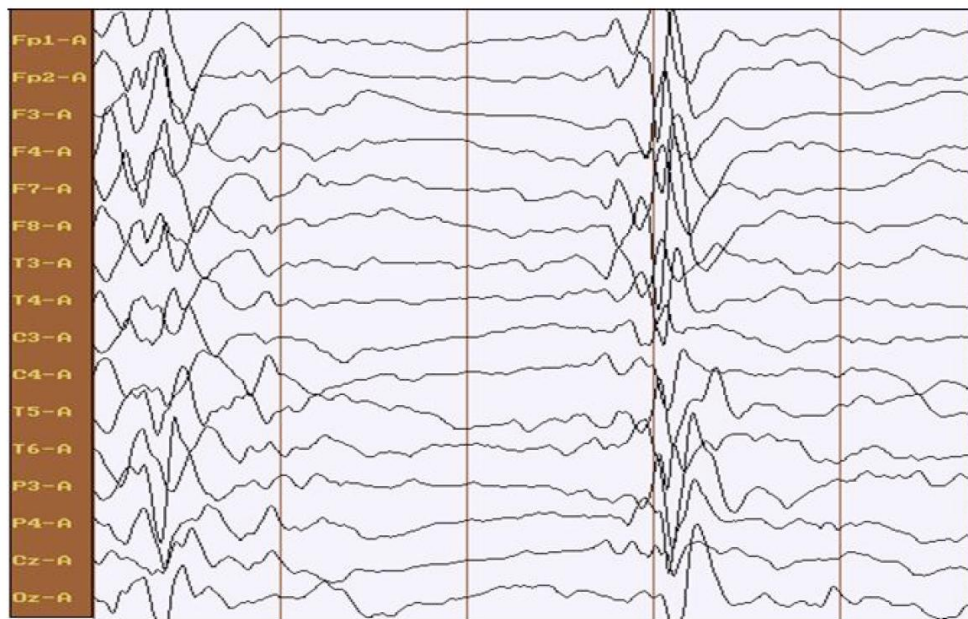


FIG 15: Efecto de los anestésicos causando periodos isoelectricos o “burst supresión”.

5.3.1.2.3. PARÁMETROS DERIVADOS DE LOS ANÁLISIS BASADOS EN EL DOMINIO DE LA FRECUENCIA UTILIZADOS PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA.

La mayoría de parámetros utilizados para valorar la profundidad hipnótica durante el proceso anestésico están basados en el análisis del dominio de frecuencia y en los parámetros derivados del mismo.

Este tipo de análisis del espectro de frecuencia del EEG procede de la transformación del EEG del dominio temporal al dominio frecuencial mediante la “Transformada rápida de Fourier” FFT (Fast Fourier Transform), expresión matemática derivada del teorema de Fourier que define la descomposición de

una oscilación periódica compleja en componentes simples. La transformación de Fourier se expresa en la siguiente función (Fig 16):

$$\mathcal{F}[g](f) = \int_{-\infty}^{+\infty} g(t)e^{-j2\pi ft} dt$$

FIG 16: Función de la transformación de Fourier.

Donde “t” es tiempo, “f” es frecuencia y “j” es un número imaginario puro (raíz cuadrada de [-1]), correspondiendo a una función “g”, otra función “F[g]”. Esta función permite conocer los componentes de frecuencia y amplitud que tiene una señal de EEG a partir del dominio temporal y expresarlo en forma gráfica. La FFT, se utiliza desde que fue descrita en 1965 por Cooley y Tukey (146), como una aplicación rápida al EEG para expresar la transformación en tiempo real tomando muestras durante algunos segundos para poder digitalizar la señal.

Se descompone el EEG en oscilaciones sinusoidales, y el conjunto de los productos de frecuencias y potencias de estas ondas obtenidas mediante la aplicación de la FFT se definirá como análisis del espectro de potencia o del poder espectral (147). Fig 17 (148) :

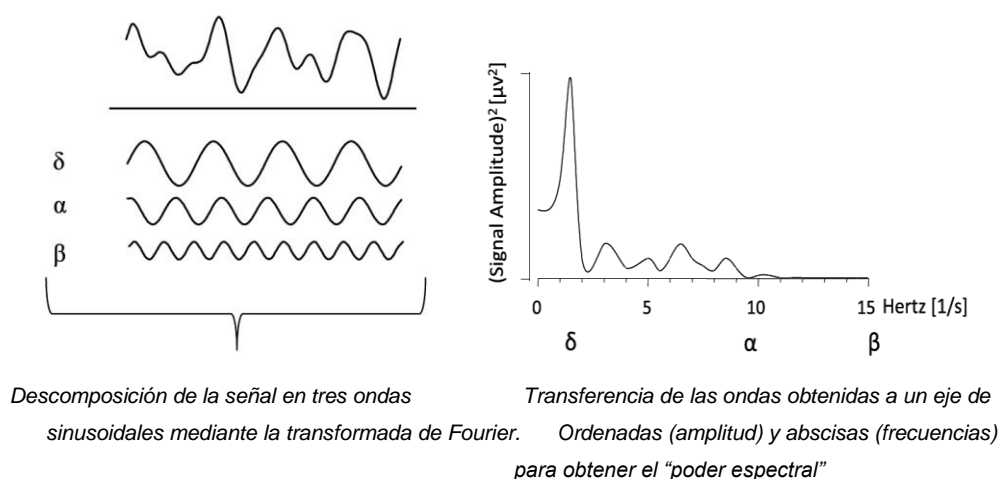


FIG 17: Análisis del espectro de potencia y obtención del poder espectral (148).

En la Fig 18, podemos observar como la aplicación de la FFT y el análisis cuantitativo de los datos, permiten definir el rango de frecuencias característico de cada banda del EEG:

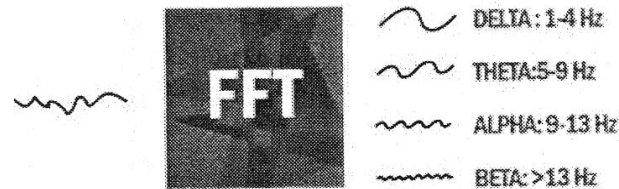


FIG 18: Descomposición de la señal en su rango de frecuencias aplicando la FFT.

La FFT, descompone la señal del EEG en sus frecuencias fundamentales y agrupa estas frecuencias en cuatro bandas (α , β , δ y θ), pudiendo dividir la banda β en β_1 y β_2

- α : 7-13 Hz.
- β : 13-30 Hz.
- β_2 : 30-50 Hz.
- δ : 0,5-3,5 Hz.
- θ : 3,5-7 Hz.

La FFT aplicada al EEG es pues, clave para poder obtener un EEG computerizado y legible en tiempo real, ya que éste en principio es probablemente la única monitorización de parámetros fisiológicos que presenta una distribución aparentemente caótica, irregular e impredecible. Mediante la FFT, podemos, como hemos visto, cuantificar esta señal dividiéndola en sus componentes o frecuencias fundamentales del mismo modo que lo hace un prisma con la luz blanca Fig 19:

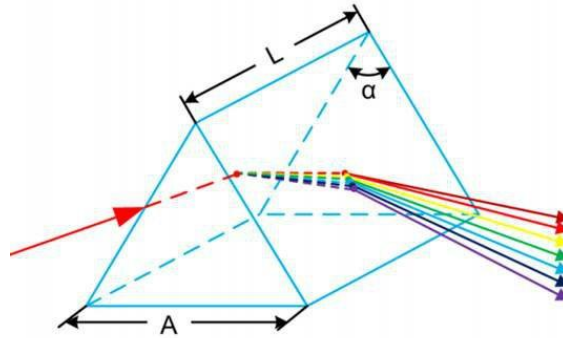


FIG 19: Similitud entre la FFT, y la descomposición de la luz blanca por un prisma.

Los parámetros arrojados por los análisis basados en el dominio frecuencial utilizados para la monitorización de la profundidad anestésica son :

Análisis espectral: Este sistema asume como principio que el EEG es un sistema periódico (tiene un patrón repetitivo) y estacionario (la distribución de frecuencias es constante estadísticamente). Para realizar el análisis, el EEG se descompone en pequeños segmentos de 2 a 8 segundos (140), que se denominan epochs, y estos a su vez en trenes de ondas sinusoidales y cosinusoidales. Esta descomposición es la denominada “descomposición espectral” y se realiza según el Teorema de Fourier, como hemos descrito previamente. En base a las propiedades de frecuencia, amplitud y fase de estas ondas, se obtiene el espectro de potencia de cada epoch y la evolución y tendencia del mismo.

La frecuencia se mide en Herzios (Hz) y representa el número de ciclos por segundo, la amplitud será la distancia de cada onda desde la línea basal hasta el punto más alto y se mide en microvoltios (μV) y la fase será la relación o decalage del inicio de cada segmento o tren de ondas respecto al punto de ángulo “0”.

Dado que el espectro de potencia puede definirse como el conjunto de frecuencias multiplicado por las potencias de las ondas tras aplicar la FFT al EEG (147), éste espectro puede representarse en una gráfica en la que aparezcan las frecuencias en el eje de ordenadas y se observe su evolución en función de la potencia representada en el eje de abscisas, como aparece en la gráfica de Kelley (102), en la que se representa el poder espectral o potencia expresado en μV^2 , equivalente al cuadrado de la amplitud, en el eje de

abscisas, en este caso en función de las frecuencias de los distintos tipos de ondas del EEG (Fig 20).

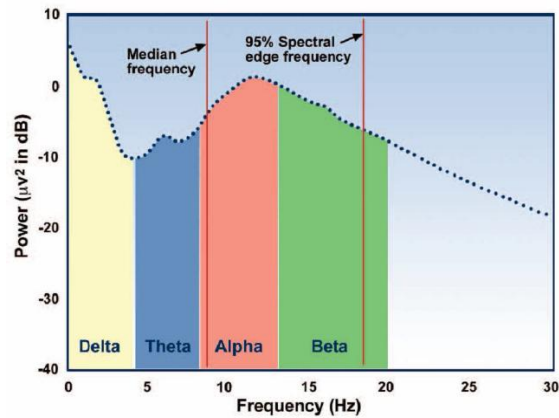


FIG 20 : Gráfica de Kelley

Esta gráfica puede representarse en un histograma tridimensional donde las líneas más elevadas corresponden a las frecuencias con mayor potencia como “matriz espectral comprimida” (Compressed Spectral Array, CSA),(Fig 21) o bidimensionalmente como una distribución de puntos coloreados que se concentran en mayor densidad allí donde la potencia es mayor, constituyendo la denominada “matriz espectral de densidad” (Density Spectral Array, DSA) (Fig 22).

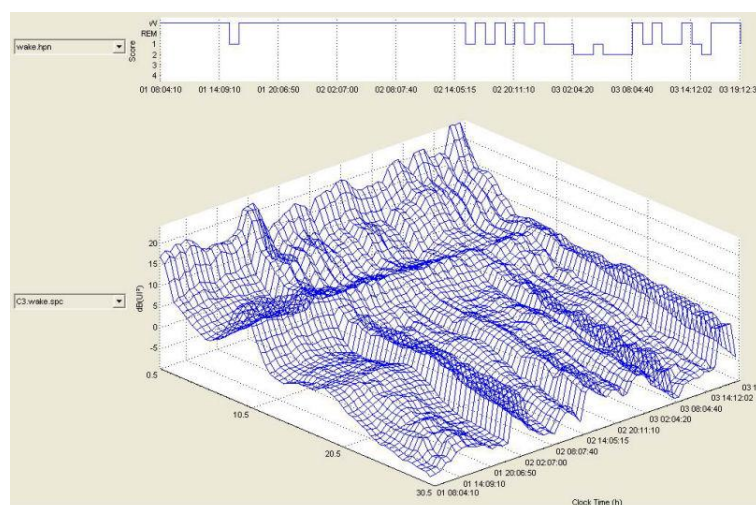


FIG 21: Compressed spectral array (CSA), representación gráfica.

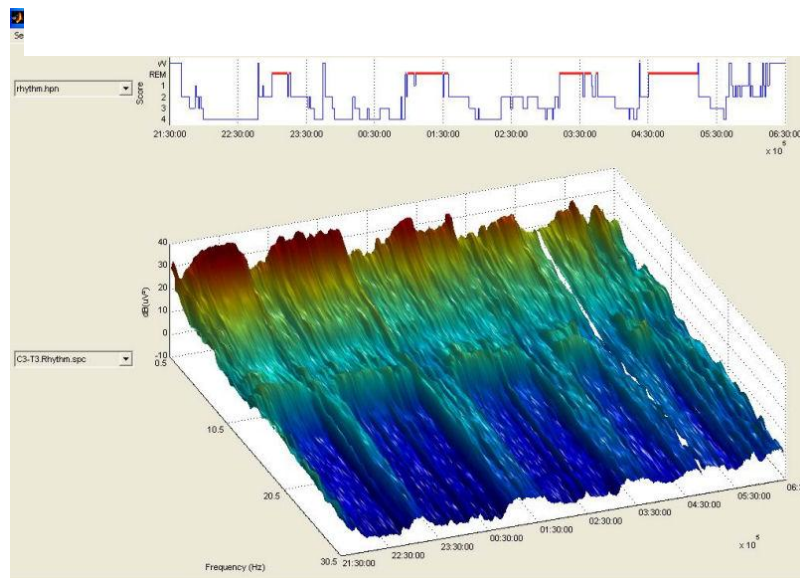


FIG 22: Density spectral array (DSA). Representación gráfica coloreada.

Del análisis espectral se obtienen parámetros útiles para la monitorización anestésica, algunos originados en las frecuencias como el “límite espectral 95% (LE 95%)” o “la frecuencia mediana”(LE 50%) (fig 20) y otros derivados de la potencia como el “poder relativo δ ”, “poder relativo β ” o la potencia total.

Hay que observar que algunos de estos parámetros se obtienen del tratamiento estadístico de los datos basado en el dominio tiempo, siempre teniendo en cuenta la indeterminación de un sistema estocástico como el EEG, que condiciona el cálculo de algunos valores futuros en función de una distribución de amplitudes regida por las leyes de la probabilidad puesto que no son previsibles (149).

Parámetros derivados del análisis espectral:

“95% Spectral edge frequency” (Fig 23): Se denomina en español “límite espectral 95%”(LE95%). Es el parámetro mas utilizado de los derivados del análisis espectral. Podemos definirlo como el valor de la frecuencia del espectro bajo la cual está el 95% del total del poder espectral. Se ha utilizado para estudiar el efecto en el SNC de numerosos fármacos anestésicos, sobre todo opioides como fentanilo, alfentanilo y remifentanilo (150-152).

La frecuencia mediana (LE50) (Fig 23): Es un parámetro derivado de las frecuencias desarrollado de forma empírica como el LE95. En este caso se considera el valor de la frecuencia del espectro bajo la cual está el 50% del total del poder espectral (153) . Al igual que el LE95, ha sido utilizado para cuantificar el efecto central de algunos fármacos como el etomidato (154) .

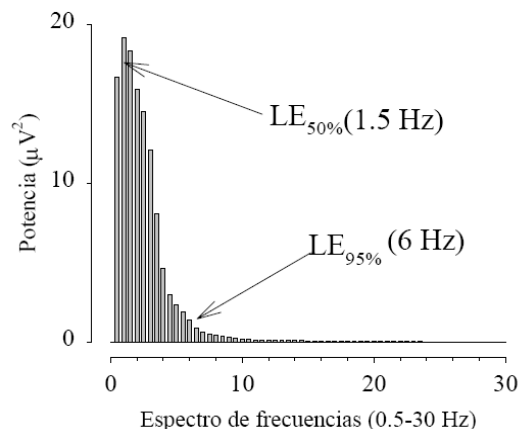


FIG 23: Representación gráfica de la frecuencia mediana (LE50) y límite espectral 95 (LE 95).

Potencia o amplitud relativa de bandas: “La potencia delta” o “poder relativo delta” y “potencia relativa beta”: Representa la relación que existe entre el poder espectral correspondiente a las ondas delta o beta respecto al total de ondas. Las ondas δ tendrán una frecuencia de 0,5 a 3,5 y las β de 13 a 30 Hz, mientras que las β_2 corresponderán a un espectro de alta frecuencia. Estos rangos relativos, se obtienen mediante logaritmos de cocientes calculados entre sumas de amplitudes al cuadrado (Fig 24).

El monitor BIS, utiliza como parámetro derivado del análisis frecuencial, la potencia relativa beta o ratio beta.

La “potencia total”: Parámetro que incluye todo el espectro del EEG en el cálculo del poder espectral (Fig 24).

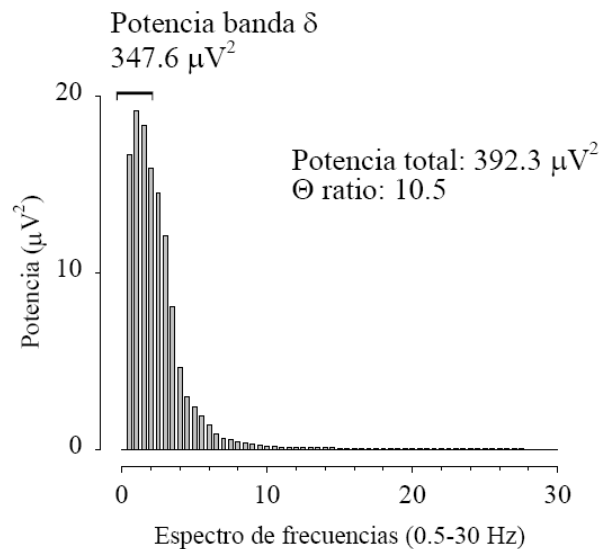


FIG 24 : Representación gráfica del poder relativo δ y de la potencia total.

Correlación canónica semilinear (CCS): Derivado del análisis espectral se realiza una combinación de varios parámetros mediante una aplicación del análisis canónico que resultan particularmente útiles para desarrollar modelos farmacodinámicos aplicados a anestésicos inhalatorios e intravenosos y particularmente a opioides y benzodiacepinas, siendo su principal ventaja la disminución de interferencias y distorsión de la señal por “ruido”. No se aplica en la actualidad en la práctica clínica.

Todos los parámetros derivados del análisis espectral mediante la transformada o transformación rápida de Fourier, tienen el inconveniente de arrojar valores inciertos y no monitorizar adecuadamente los niveles de gran profundidad hipnótica, cuando se llega o se está cerca del punto isoelectrico tras la administración de hipnóticos intravenosos o inhalatorios, no determinando adecuadamente la tasa de supresión y presentando variaciones interindividuales que hacen inaceptable su utilización clínica para estimar los cambios producidos con las distintas dosis de drogas administradas.

Análisis biespectral : Es un tipo de procesamiento del EEG desarrollado en la década de 1990 con el objetivo de poder monitorizar la profundidad

anestésica (155) y que procede directamente de técnicas utilizadas previamente en geofísica y particularmente en prospección petrolífera (156) .

Este procesamiento aporta la valoración de situaciones difíciles de identificar mediante otros tipos de análisis ya que es capaz de aumentar la relación entre la señal y el ruido, evitando las fuentes gaussianas de éste último.

El análisis bispectral considera potencia, amplitud y frecuencia como hemos visto con el análisis espectral pero los integra de forma distinta. El otro componente o propiedad de los fragmentos de ondas sinusoidales era la fase, definida por el ángulo respecto a la línea isoeléctrica que toma el inicio del tren de ondas. De la fase y del análisis de la armonización entre dos trenes de ondas procede un concepto fundamental en el análisis bispectral: “la bicoherencia” (157) .

La bicoherencia se obtiene del análisis bispectral o bispectro, sus valores van de 0 a 1 y es proporcional al grado del acoplamiento de fase de las frecuencias obtenidas de los trenes de ondas que componen los epochs o segmentos del EEG. Esta relación se considerará al inicio del epoch (Fig 25) (156) y permite valorar el grado de linealidad, el de acoplamiento y la interacción entre los componentes de las ondas cuantificándolos y ofreciendo mas información que el análisis espectral que expresa únicamente el espectro de potencia y la evolución temporal del mismo. Una relación importante es que cuanto mayor es el acoplamiento de fase, menor es la cantidad de neuronas “marcapaso” funcionantes.

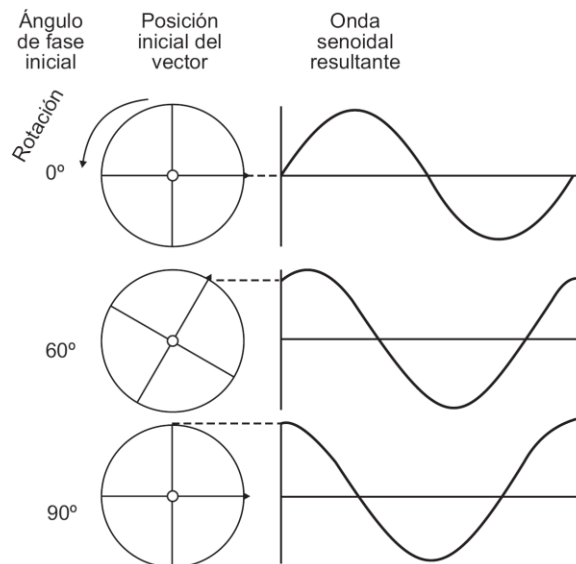


FIG 25: Ángulos de fase en el inicio del epoch en cada componente sinusoidal.(159)

El triple producto real ,”Real Triple Product” (RTP), es un parámetro que representa el máximo acoplamiento posible entre dos trenes de ondas; este máximo acoplamiento se producirá cuando el ángulo de fase de ambos sistemas sea igual. Se multiplican tres valores espectrales complejos y se valoran conjuntamente las dos frecuencias primarias f_1 y f_2 y la suma de las mismas ($f_1 + f_2$) que constituye el valor espectral de la frecuencia de modulación. El RTP se calcula en base a este trío (f_1 , f_2 , y f_1+f_2) y a la bicoherencia de ambas frecuencias. El RTP es fundamental en la obtención del bispectro y será mayor o menor dependiendo de la amplitud espectral de cada frecuencia y del alineamiento de los ángulos de fase para cada frecuencia.(158).

El bispectro es un triple producto de frecuencias que constituye el parámetro obtenido a partir del RTP,y del bispectro obtendremos la bicoherencia que expresa el acoplamiento de fase de las frecuencias obtenidas de los trenes de ondas que componen los epochs o segmentos del EEG. Esta relación se considerará, como hemos señalado, al inicio del epoch (Fig 25) (156).

El índice bispectral BIS junto al monitor que lo utiliza para “cuantificar” la profundidad del estado anestésico y la entropía espectral con su monitor correspondiente, serán tratados en el siguiente apartado por su importancia en el desarrollo del presente trabajo.

5.3.1.2.4.ÍNDICE BISPECTRAL (BIS):

En 1992 apareció el primer monitor de profundidad y efecto anestésico de fármacos basado en el EEG y concretamente en el análisis bispectral de éste (BIS®, Aspect Medical Systems, Newton, Massachusetts – Covidien desde 2009), fue comercializado en 1994 (159) ; en 1996 fue el primer monitor de análisis del EEG aprobado por la FDA americana (Food and Drug administration) para ser empleado como monitor hipnótico en anestesia. Desde entonces ha sido el monitor más utilizado en la práctica clínica y el que más trabajos publicados ha protagonizado.

El “índice Bispectral” asocia numerosos subparámetros derivados del dominio frecuencial, entre los que se incluye el análisis bispectral y espectral pero también otros parámetros derivados del dominio temporal como la tasa de supresión (Fig 26) (102). Esta compleja combinación convierte un canal único del EEG frontal en un dígito (índice bispectral)

con valores entre 0 y 100, considerando los valores del índice bispectral entre 40 y 60 asociados a un nivel de anestesia adecuado, con baja probabilidad de recuerdo (160) .

.

El algoritmo matemático para la obtención del dígito, no ha sido publicado en su totalidad y consigue integrar los parámetros mas interesantes de los múltiples sistemas de análisis del EEG y presentar de forma continua un dígito adimensional, cuyos valores cambiantes pueden estar entre 0 (máxima depresión del SNC) y 100 (paciente consciente sin efecto hipnótico).

Para ello, asocia el análisis de estos parámetros con las respuestas obtenidas tras la administración de diversos hipnóticos registradas en una amplia base de datos que inicialmente reunía más de 5000 pacientes. Esta recopilación de datos constató una serie de fenómenos constantes que se producían en el EEG tras la administración de fármacos hipnóticos :

- Periodos de casi supresión de la señal EEG.

- Periodos isoeléctricos o de supresión total.
- Registro de ondas β de alta frecuencia.
- Sincronización a baja frecuencia.

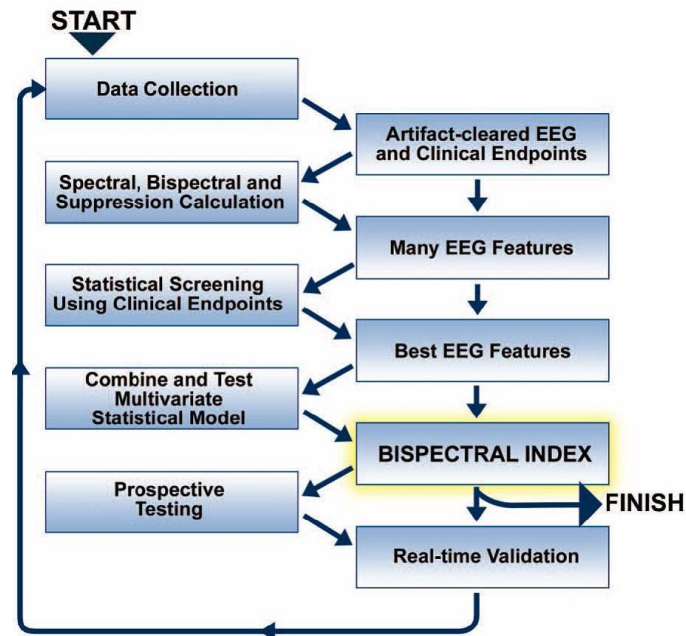


FIG 26: Combinación de parámetros temporales y de dominio de frecuencia para obtener el índice bispectral BIS (102).

Para obtener un parámetro complejo como el BIS, compuesto por una combinación de índices derivados del análisis bispectral y de otros análisis convencionales de frecuencia y poder espectral del EEG, es necesario un proceso que consiga integrar varios descriptores independientes del EEG, en una sola variable (Fig 26), basada, como hemos visto, en un gran volumen de datos clínicos resumidos en una combinación que correlacione la monitorización de la profundidad hipnótica con un número.

Este complejo proceso comienza con la captura de la señal del EEG. Esto se consigue gracias a un sensor constituido por tres electrodos colocados sobre la frente del paciente y otro en región fronto temporal (Fig 27). Estos electrodos presentan una baja impedancia gracias a los materiales y a la adición de un gel conductor. Esta señal analógica capturada es amplificada y después digitalizada.

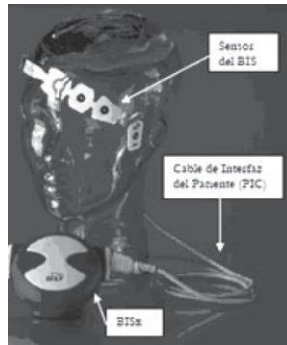


FIG 27: Sensor, cable y procesador BISx.

Para que la señal sea adecuada y fielmente digitalizada, debe cumplir una serie de condiciones, sobre todo en relación a la frecuencia de recolección de la misma, que debe ser lo suficientemente alta para resultar fiable (157). Según el teorema de Shannon, esta frecuencia de recolección debe ser de, al menos, la máxima frecuencia de la señal recogida multiplicada por dos. De esta forma se evita el efecto conocido como de “aliasing”, consistente en confundir la frecuencia de la onda analógica, digitalizando una onda rápida en origen, como lenta (157).

Tras la recolección de la señal bruta y la digitalización de la misma es fundamental reconocer y eliminar todos los artefactos posibles sea cual fuere el origen y la frecuencia de las ondas que los compongan, (bisturí eléctrico, movimientos oculares, bombas de infusión etc.) (161) . En algunos casos, los “epoch” o fragmentos de dos segundos extraídos del EEG para su análisis, pueden ser filtrados y sus artefactos identificados y eliminados; esto sucede, sobre todo, con aquellos artefactos compuestos de ondas de alta frecuencia en los que ésta es superior a la del EEG, o bien con aquellos, que teniendo una frecuencia similar al EEG, son reconocibles por su regularidad cíclica (bombas de infusión, sistemas de lavado, etc.)

En otros casos los epoch artefactados han de ser eliminados y sustituidos por datos calculados mediante interpolación ya que su reconstitución sería imposible; un ejemplo serían los epoch en los que se identifican señales del electrocardiograma (ECG), y que han de ser eliminados y sustituidos.

Una vez digitalizada y filtrada la señal, ya está en condiciones de ser analizada en función de los parámetros y subparámetros que en el dominio

temporal o de frecuencia puedan discriminar mejor los periodos de profundidad hipnótica variable, sedación y alerta. En la base de datos de pacientes esta señal analizada ya estaba asociada a los fenómenos constantes que se producían en el EEG tras la administración de distintas concentraciones de hipnóticos (162) (Fig 28).

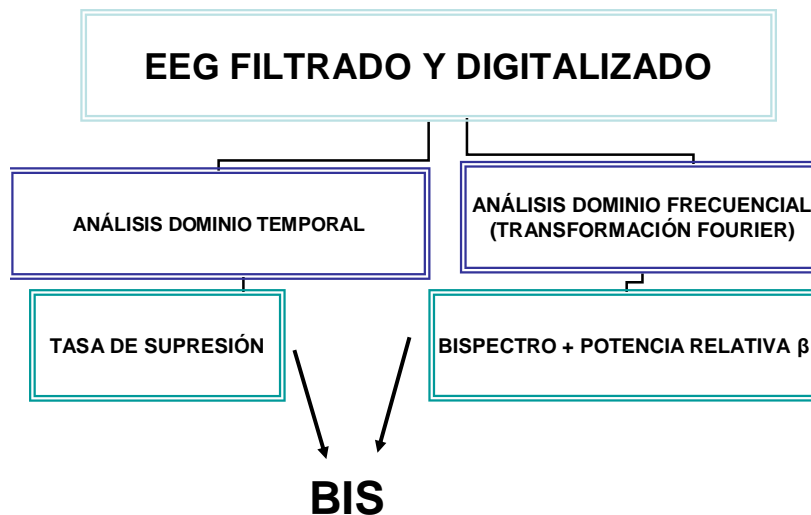


FIG 28: Procesamiento de la señal para obtener el índice numérico del monitor BIS.

Parámetros derivados del análisis temporal utilizados por el monitor BIS :

Los parámetros derivados del dominio temporal, valoran, como hemos visto previamente, las variaciones del voltaje en relación al tiempo y son los primeros que pueden realizarse tras la digitalización y el filtrado de la señal. Estos parámetros, que ya hemos reseñado , son fundamentalmente: Amplitud media de la señal por unidad de tiempo, Cruce de la línea de voltaje cero ("zero crossing frequency"), Análisis aperiódico, Tasa de supresión, (BSR-Burst suppression ratio) y, referido a este último, el índice de supresión QUAZI. De éstos, el BIS utiliza la tasa de supresión o supresión de sobretensión y el índice de supresión QUAZI, obviando parámetros derivados del análisis estadístico y evitando utilizar datos basados en predicciones probabilísticas.

El valor normal de la tasa de supresión o supresión de sobretensión es cero y se calcula mediante un promedio de 60 segundos o treinta epochs de 2 segundos y la fracción de EEG isoelectrico de los mismos, considerando como silencio las variaciones de voltaje menores de $\pm 0,5 \mu V$. (163). Esta supresión de sobretensión se produce particularmente en planos muy profundos de

anestesia. Es en estos planos profundos, donde también tiene utilidad el índice QUAZI, ya que es capaz de discriminar periodos de isoelectricidad que quedarían enmascarados por la presencia de ondas de frecuencia extremadamente lenta, menor de 1 Hz.

Tras obtener los parámetros útiles derivados del dominio temporal y antes de analizar la señal en relación al dominio de la frecuencia, es necesario evitar las distorsiones derivadas de la ruptura y posterior ensamblaje de los extremos de los epochs. Esto se consigue tras la digitalización, sometiendo al registro de la señal a la función denominada “ventana de Blackman”, cuyo objetivo es homogeneizar la señal evitando saltos y transiciones bruscas entre los epochs recogidos.

Tras aplicar esta función, podemos someter la señal a la transformación rápida de Fourier para obtener parámetros derivados del dominio frecuencial.

Parámetros derivados del análisis frecuencial utilizados por el monitor

BIS: Estos parámetros proceden, tanto del espectro de potencia como del análisis bispectral.

Del espectro de potencia o poder espectral, se derivarán parámetros basados en la frecuencia como el límite espectral 95% (LE95%) o la frecuencia mediana (LE50%) (Fig 23) y otros derivados de la potencia como el “poder o potencia relativa de bandas δ y particularmente β ” o la potencia total. (Fig 24)

La potencia relativa beta o ratio beta es el parámetro derivado del dominio frecuencia que utiliza el BIS para realizar el análisis que será ponderado posteriormente y consiste en un ratio logarítmico derivado del poder espectral entre dos bandas, una con bajas frecuencias (11-20 Hz) incluidas dentro del espectro α y β , y otra de alta frecuencia, (30-47 Hz), que se encuentra dentro del espectro β 2. la potencia relativa beta será entonces igual a $\log [(P_{30-47\text{Hz}})/(P_{11-20\text{ Hz}})]$, recordando que la “P” de potencia espectral se calcula, elevando al cuadrado las amplitudes de onda y se expresa, por tanto, en voltaje al cuadrado.

Mientras los parámetros derivados del análisis en el dominio tiempo aparecen y son particularmente útiles para el cálculo del BIS en planos profundos de la anestesia; el ratio beta aparece en planos superficiales y en sedación ligera.

Derivado del análisis bispectral, el BIS utiliza el parámetro denominado sincronización rápida / lenta o “synchfastslow”. Se calcula dividiendo la suma de los picos bispectrales del área comprendida entre 0,5 y 47 Hz, entre la suma del bispectro del área entre 40 y 47 Hz y calculando el logaritmo del cociente.

De todos los parámetros integrados por el BIS, éste es el más importante para su aplicación clínica pues es el que más aporta en el cálculo del índice en los planos de hipnosis correspondientes a la anestesia quirúrgica y también en sedación profunda.

Integración de los distintos parámetros por el monitor BIS: El índice que arroja el BIS representa la progresión de los estados clínicos de consciencia (desde el estado de alerta, que generalmente se corresponde con un valor igual a 100), pasando por la sedación y grados crecientes de profundidad anestésica. El valor 0 se corresponde con un EEG isoeléctrico o con ausencia de actividad evocada.

Este índice procede del análisis e integración de cuatro subparámetros que hemos reseñado previamente y realizando una suma ponderada que tiene su base empírica en la inicial base de datos prospectiva de EEG y escalas de sedación en relación a la administración de distintos fármacos (164) (Fig 29).

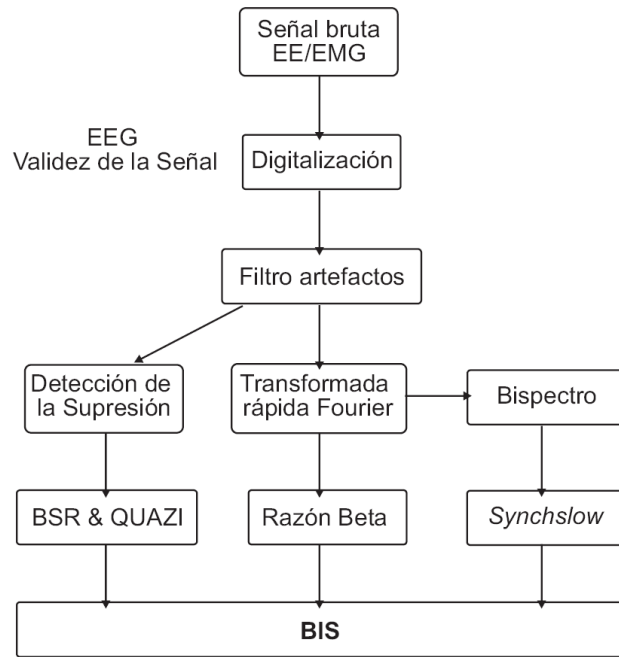


FIG 29: Integración de los parámetros BSR, índice QUAZI, potencia relativa β y synchfastlow para obtener índice BIS. (164)

Estos cuatro subparámetros serán, como apreciamos en la Fig 29:

- Derivados del análisis temporal (útiles en planos profundos).
 - Tasa de supresión o rango de supresión de sobretensión.
 - Índice QUAZI de supresión.
- Derivados del análisis espectral y biespectral.
 - Potencia beta relativa o ratio beta. (útil en planos superficiales).
 - Sincronización rápido/lenta-Synchfastlow . (útil en planos profundos).

Cada uno de estos cuatro parámetros resulta útil en un plano de profundidad hipnótica distinto gracias a la distinta capacidad para valorar cada uno de los fenómenos que se observó cómo se producían de forma constante tras la administración de fármacos y su expresión clínica concreta (Figs 30 y 30 bis):

- Periodos isoelectricos o de supresión total → Tasa de supresión.
- Periodos de casi supresión de la señal EEG → Índice QUAZI de supresión.
- Registro de ondas β de alta frecuencia → ratio beta.
- Sincronización a baja frecuencia → Synchfastlow .

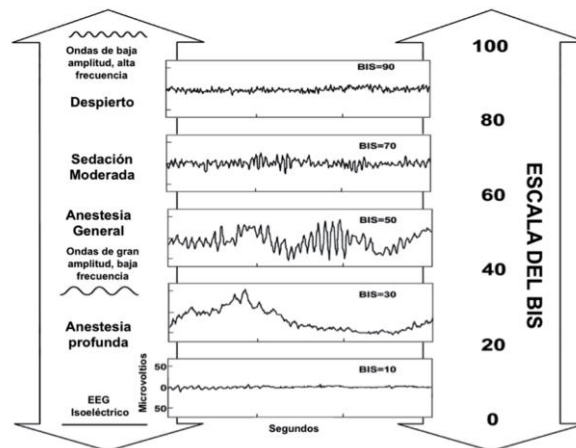


FIG 30: Relación de la frecuencia y amplitud de las ondas con la profundidad hipnótica y el valor de BIS.

Interpretación clínica de los valores de BIS: El índice bispectral, como hemos visto, es un dígito adimensional que procede de la integración de varios parámetros y subparámetros extraídos del EEG tras aplicar análisis en el dominio temporal, análisis espectral y bispectral y mediante la aplicación de un algoritmo que ha pasado por sucesivas versiones mejoradas que han ido aumentando la fiabilidad de los datos ofrecidos y la máxima neutralidad de la calidad de la señal frente a los distintos artefactos.

Gracias a la aplicación final de una función sigmoidea conseguimos que este dígito tenga un valor decidido entre 0 y 100 de forma empírica para favorecer el que su interpretación clínica sea rápida e intuitiva. El valor mas bajo sería 0 y estaría asociado con la máxima depresión posible y una máxima tasa de supresión que acompañarían a un grado de depresión excesivo con predominio de EEG isoelectrico independientemente del fármaco hipnótico utilizado. Por otra parte, el valor de 100 se correlaciona con un nivel de conciencia normal sin

efecto de ningún hipnótico, considerándose normal en un paciente sano sin ningún tipo de premedicación, un valor entre 93 y 100. (Fig 30 bis)

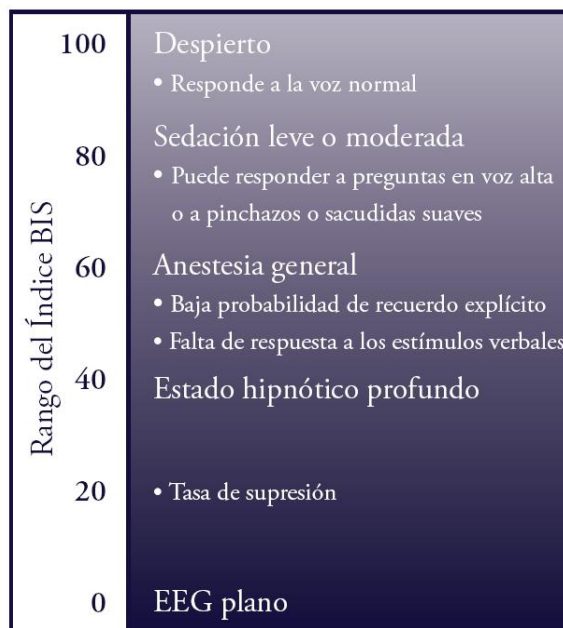


FIG 30bis: Rango del índice de BIS y profundidad hipnótica correspondiente.

Según el paciente va alcanzando planos hipnóticos mas profundos, el índice va disminuyendo su valor; por debajo de 75, la posibilidad de recuerdo desciende mucho y se considera que el intervalo entre 40 y 60 es ideal para una anestesia quirúrgica. Por debajo de 50, la posibilidad de conciencia es mínima (165-166) .

En cualquier caso, el BIS, como toda monitorización tiene limitaciones relacionadas con distintos factores que han de ser tenidas en cuenta, puesto que , en determinadas circunstancias, van a interferir en su fiabilidad variando de forma subita el valor del BIS sin que se corresponda siempre con variaciones simultáneas de la profundidad hipnótica. Kelley refleja las causas que pueden aumentar de forma inesperada el valor del BIS (102).

Estos factores serán:

- Presencia de artefactos: EMG, electrocauterio, señales de alta frecuencia.
- Finalización de la anestesia como consecuencia de un vaciado del vaporizador o de la bomba de infusión.
- Plano anestésico insuficiente.

Y las que pueden causar un descenso súbito y exagerado del BIS, serán (102).:

- Sobredosificación de agentes anestésicos.
- Disminución de la intensidad de un estímulo doloroso.
- Situaciones fisiológicas que puedan disminuir el estado metabólico de la corteza cerebral como hipotensión, hipoglucemia o hipotermia.
- Uso de bloqueantes neuromusculares en situaciones en las que una elevada EMG previa, determinaba valores de BIS superiores a los reales.

Desgraciadamente, sobre alguno de estos factores, poco podemos hacer, sobre todo en lo referente a artefactos externos. Como hemos visto, el BIS, tiene capacidad para identificar y filtrar gran cantidad de interferencias externas tras la digitalización; sin embargo, si alguno de estos artefactos, sobre todo los que generan elevadas frecuencias, no son reconocidos como tales, darán lugar a valores demasiado elevados de BIS. Entre estos artefactos podemos señalar los marcapasos con generador externo (como los usados en cirugía cardíaca, no los implantados permanentemente), sistemas de calentamiento por aire, sistemas de navegación quirúrgica, dispositivos de asistencia circulatoria (circulación extracorpórea), sistemas de aspiración, respiradores de alta frecuencia o electrobisturís y electrocauterios (167-168) .

Cuanto mas cerca del sensor esté la fuente de ondas, mayor probabilidad de artefactar la señal. Como hemos visto, en ocasiones los segmentos analizados o epoch artefactados han de ser eliminados y sustituidos por datos calculados mediante interpolación.

Del mismo modo, la interposición de líquido debido a edema o hematomas bajo los electrodos situados sobre el cuero cabelludo, será responsable de bajos valores de BIS que se corresponden con una falsa baja amplitud del registro EEG y que se debe a la situación descrita (169).

Actividad muscular e influencia en los valores de BIS: El monitor BIS recoge en un gráfico la actividad EMG y lo hace en un rango que incluye frecuencias entre 70 y 110 Hz. Mediante la utilización de una suma de raíces promedio cuadráticas se consigue expresar la señal en un gráfico de barra vertical que lo expresa en dB y que tiene sus límites entre 30 y 55 dB (Fig 31).

Este gráfico se encuentra en la pantalla a la derecha del valor de BIS, en posición horizontal o vertical dependiendo del modelo de monitor y expresa la actividad de los músculos inervados por la rama frontal del nervio facial pudiendo artefactar la señal EEG, arrojando valores mas elevados de lo que correspondería.



FIG 31: Registro de EMG en la pantalla del monitor de BIS.

La utilización de relajantes neuromusculares cuando se aprecia señal EMG en el gráfico citado suele evitar este problema haciendo que el valor BIS disminuya y normalmente se encuentre durante la anestesia quirúrgica, por debajo de los 30 dB.

Así, el uso de Etomidato, como inductor (uno de los fármacos utilizados en este trabajo), debe acompañarse de la administración de relajantes neuromusculares si pretendemos que el BIS exprese la profundidad hipnótica realmente alcanzada tras la administración del mismo, ya que al producir mioclonias, si el paciente no está relajado, los valores de BIS podrían ser anormalmente elevados al verse artefactados por la señal EMG (170) .

Influencia de patología neurológica en los valores de BIS: Pacientes con encefalopatías de etiología diversa, demencias, enfermedad de Alzheimer, déficits cognitivos o lesiones focales se acompañarán de valores anómalos del BIS, habitualmente anormalmente bajos. Lo mismo ocurre en situaciones de anoxia, hipotermia, hipoglucemia y déficit de perfusión (168, 171-172).

Efecto de algunos fármacos en los valores de BIS: La utilización de algunos fármacos puede ofrecer niveles anómalos de BIS, así casi todas las aminas vasoactivas pueden elevar el BIS de forma artefactual (173) .

- La Ketamina, utilizada para sedación o como inductor anestésico, produce una anestesia disociada que se acompaña de un incremento en la actividad EEG y unos valores de BIS anormalmente elevados, efecto que no se produce tras administrar la ketamina a dosis analgésicas (174) .
- El Halotano también produce una elevación del BIS que no se observa con otros halogenados salvo a altas dosis. Podría estar relacionado con la aparición de patrones epileptiformes (175-176) .
- El Óxido Nitroso, en general, no influye en los valores de BIS, por lo cual esta monitorización se considera transparente a la administración de Protóxido de Nitrógeno (177-178) .
- Un caso especial es el del etomidato, que como hemos visto puede alterar los valores de BIS cuando el sujeto no está relajado, particularidad que ha sido tomada en cuenta al realizar este estudio (170).

Influencia en los valores de BIS de actividad EEG atípica:

- **Enlentecimiento o despertar paradójico:** En algunos pacientes, la superficialización del nivel anestésico que se produce como consecuencia del estímulo quirúrgico, no se acompaña de una paralela elevación de los valores de BIS, sino de todo lo contrario (179) . Este descenso se debe a un enlentecimiento del trazado del EEG en el que aparecen ondas δ que se caracterizan, como hemos visto, por gran amplitud y frecuencia lenta. Pasados unos minutos, la situación vuelve a normalizarse y los valores de BIS serán acordes con la profundidad hipnótica real.
- **Patrones epileptiformes:** La utilización de fármacos halogenados como el Enflurano y más frecuentemente el Sevoflurano, puede ocasionar una respuesta del tipo puntas-onda, en lugar del enlentecimiento esperado. Este patrón rápido e irregular similar a un registro epileptiforme, provoca un falso incremento en los valores del BIS que no tiene relación con la profundidad anestésica real que puede ser adecuada (180) .
- **Bajo voltaje en vigilia:** La aparición de patrones lentos con bajo voltaje en estado de vigilia o alerta, ocasiona que el paciente despierto presente valores de BIS muy bajos . Este fenómeno es bastante frecuente (hasta un 10% de la población lo puede llegar a presentar) , no tiene trascendencia clínica y su base es genética (181) . Estos patrones lentos con bajo voltaje y valores de BIS muy bajos también se observan en los pacientes despiertos pero que se encuentran en una situación postictal por haber sufrido una crisis comicial o tras terapia electroconvulsiva, independientemente del fármaco utilizado para la anestesia durante el procedimiento (182) .

Demora en el tiempo de respuesta del monitor BIS:La recogida, digitalización y filtrado de la señal precisa un tiempo que, en el caso de que haya demasiados artefactos, puede aumentar.

El BIS, analiza epochs de dos segundos, superponiéndolos un 75% para favorecer la fiabilidad, y recalculándose cada 0,5 segundos.

Esto supone que el dígito que aparece en la pantalla de forma continua, aunque se actualiza segundo a segundo, corresponde en un 75% a la señal previamente analizada y en un 25% de la señal no analizada todavía.

Aunque el retraso de la respuesta del BIS puede llegar a 60 segundos, la ventana interna de cambio está calculada en 15 segundos y el tiempo promedio de respuesta será el 50% de la ventana, es decir 7,5 segundos. Podemos considerar de esta manera que la cifra de BIS es representativa de una respuesta muy rápida aunque puede que no inmediata.

5.3.1.2.5. ENTROPÍA ESPECTRAL.

Como hemos señalado en varias ocasiones anteriormente, el EEG es inicialmente una señal compuesta por un conjunto irregular y caótico de ondas. Este gran número de frecuencias es totalmente impredecible, y teniendo en cuenta esta característica, los modelos de análisis no lineal fueron ya propuestos en las décadas de 1980 y 1990 (183-185) .

Partiendo de esta idea, surge un método de análisis computerizado que cuantifica esta señal estocástica, considerando el grado de impredecibilidad y de irregularidad como un parámetro asociado a los distintos niveles de profundidad anestésica.

Por tanto, este parámetro describe precisamente esta irregularidad e impredecibilidad que disminuirá cuanto mayor profundidad anestésica se consiga. Del mismo modo, al superficializar el nivel de profundidad hipnótica aumenta la irregularidad y el nivel de caos y complejidad del sistema y, por tanto, la entropía del mismo.

Una ventaja de este sistema es que es completamente independiente de los valores absolutos de frecuencia y amplitud, puesto que la presencia de repetición y la regularidad de la misma no tienen relación con valores concretos y funciona en una escala invariable a diferencia de otros sistemas como la frecuencia de límite espectral que al medirse en función de escalas absolutas de frecuencia puede presentar grandes variaciones entre pacientes.

El monitor de entropía es comercializado en 2003 por la firma (Datex-Ohmeda, hoy GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI) con el nombre de M-Entropy® incorporándolo a su sistema de monitorización modular S/5®.

La totalidad del algoritmo utilizado en el módulo del aparato S/5 de Datex-Ohmeda que monitoriza la entropía espectral, se publica en 2004 (186) , a diferencia del de BIS, aparecido veinte años antes y que cuenta con parte del algoritmo que no es público.

Entropía Espectral y Entropía Termodinámica. El concepto de Entropía Espectral aplicada al EEG parte del concepto de entropía termodinámica . El físico prusiano Rudolf Clausius publica el segundo principio de la termodinámica en 1850 y en 1865 introduce el concepto de Entropía:

“La variación de Entropía Termodinámica (dS) en un sistema cerrado (adiabático) se define como la relación entre la Temperatura (T) y la Energía (en este caso en forma de calor dQ) transferida a las moléculas.”

$$dS = dQ/T$$

Esta relación o cociente entre la transferencia de temperatura o calor absorbido por las moléculas y la temperatura a la que se realiza esta transferencia tiende a incrementarse con el tiempo y con el paso de un estado de mayor orden molecular (como el estado sólido) a otro en que las moléculas se muevan más y estén mas desordenadas (líquido y , sobre todo, gaseoso).

El incremento de la Entropía con el tiempo se produce en todos los sistemas y en el Universo en su conjunto y todo él tiende a un estado de máximo desorden o caos y por tanto, de máxima Entropía.

De estas formulaciones teóricas procede la consideración de la Entropía como una medida del desorden de un sistema, en diversos ámbitos.

Este concepto de Entropía fué completado y redefinido por Ludwig Boltzman. Este físico austriaco, asoció los conceptos de probabilidad y termodinámica y revolucionó la teoría cinética de los gases con una ecuación que no fue resuelta hasta 2010. Boltzman introdujo una constante que relaciona temperatura absoluta y energía y que hoy todavía se denomina constante de Stefan-Boltzman. Esta constante (que habitualmente se representa como K o kB) multiplicada por el logaritmo del número de microestados posibles para un sistema (log W) es igual a la Entropía (S):

$$S = K * \text{Log} (W)$$

Por tanto, introduce, además del concepto de la constante de Boltzman, el concepto de microestados posibles o disponibles para un sistema, sentando las bases de la teoría Cuántica de la materia.

Éste concepto se puede expresar en términos probabilísticos y puede aplicarse al caso de los distintos estados físicos como la probabilidad de que

una molécula se encuentre en un lugar; esta probabilidad aumentará con el movimiento de estas moléculas, con lo cual, habrá muchos más microestados disponibles en el estado gaseoso que en el estado sólido y por tanto la Entropía será mayor, ya que ésta es proporcional al logaritmo del número de microestados existentes.

La idea de número de microestados se asocia al concepto de caos y aplicado a la monitorización de la profundidad anestésica, se podría decir que el desorden de los microestados corticales y consecuentemente la entropía disminuirá a medida que la profundidad hipnótica aumenta (187) . Este concepto de microestado cortical no sólo se refiere a la irregularidad de la señal, sino que también expresaría el aumento físico del número de microestados debido a la formación de grupos funcionales de neuronas que regularían el flujo de información.

Entropía de Shannon: La publicación en 1948 por parte del ingeniero norteamericano Claude Elwood Shannon de su libro “Teoría matemática de la comunicación” (188, 189) , supuso el punto de partida para el desarrollo del concepto de entropía espectral a partir de la aplicación por Johnson y Shore en 1984 al poder espectral de una señal (190) y el posterior desarrollo de la monitorización de la profundidad anestésica.

Shannon, junto al biólogo Warren Weaver (otro de los padres de la teoría de la información) aplicaron el concepto de Entropía procedente de la Termodinámica a la

comunicación concibiéndola como un conjunto de “cuantos” de información que pueden ser definidos como datos, mensajes o símbolos, de tal manera que la “entropía lógica” sería una medida de la uniformidad o dispersión de estos cuantos o datos.

La entropía de Shannon (H), para una serie de datos o símbolos X(k) será:

$$H = - \sum P_k \log_2 P_k$$

Siendo P_k la probabilidad de que el dato a_k se encuentre en la serie. Es pues un concepto probabilístico en que la entropía aumenta cuanto más amplia es la distribución, mas caótico es el sistema y más irregular e impredecible sea la serie de datos.

A menor uniformidad, mayor incertidumbre y aleatoriedad y, consiguientemente, mayor información y entropía, mientras que el aumento de uniformidad irá ligado a una menor entropía y a una menor cantidad de información.

La entropía de Shannon no sólo ha constituido la base teórica de la entropía espectral utilizada habitualmente para monitorizar la profundidad anestésica sino que ha demostrado su utilidad como indicador de esta profundidad per sé (191) . Sin embargo, a pesar de ser un parámetro poco sensible a artefactos, no se utiliza ningún monitor en clínica con este parámetro porque al no estar normalizado , podría presentar grandes variaciones entre los distintos pacientes (192) .

Entropía aproximada de Kolmogorov-Sinaí: Al igual que la Entropía de Shannon, se basa en la monitorización en el dominio temporal de la regularidad de las señales EEG y fue desarrollada por Pincus en la década de 1990 (193) . En este caso, la Entropía aproximada es una medida de la predictibilidad de valores de amplitud partiendo de la regularidad pasada de esa amplitud. La disminución de esa regularidad también hace disminuir la capacidad de predicción hacia un futuro inmediato aumentando, por tanto la entropía.

Aunque no se utiliza en la práctica clínica, los trabajos publicados muestran una buena correlación con otros sistemas de monitorización, particularmente con BIS utilizando distintos fármacos (194) y una buena fiabilidad, sobre todo en planos profundos de hipnosis, donde aparecen grandes periodos de supresión de la señal.

Monitorización de la Entropía espectral: La entropía espectral parte del resultado de la aplicación al poder espectral por Johnson y Shore, como hemos

señalado anteriormente, de la teoría de la información formulada por Shannon y Warren casi cuatro décadas antes.

El módulo de monitorización de Entropía Espectral comercializado por GE Healthcare Technologies®, ha sido validado tras la administración de diversos fármacos hipnóticos, comparándolo con otro tipo de registros electroencefalográficos, sobre todo con BIS y potenciales evocados con los que ha mostrado una buena correlación tanto en niños como en adultos (195-201) . Del mismo modo que BIS, parece claro que la Entropía no es válida para monitorizar la hipnosis conseguida con algunos fármacos como la Ketamina o el Óxido nítrico (202-203) . La Entropía espectral consiste básicamente en normalizar la Entropía de Shannon en relación a un espectro de frecuencias concreto. Las fases de aplicación del algoritmo utilizado son:

1-Aplicación de la FFT: Permite obtener el espectro de Potencia (P), para las distintas frecuencias del EEG (f_i) y pasar del dominio temporal, en que se basa la Entropía de Shannon y la Entropía aproximada, al dominio de frecuencia.

2-Normalización del espectro de Potencia: Pasamos del Espectro de Potencia $P(f_i)$ al Espectro de Potencia normalizado mediante una denominada constante de normalización (C_n), que consigue que la suma del espectro normalizado para una determinada banda de frecuencias (f_1, f_2) sea igual a uno:

$$\sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) = C_n \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P(f_i) = 1$$

3- Sumatorio : En esta fase, se realiza un mapeado y posteriormente una suma aplicando la función de Shannon para cada una de las frecuencias correspondientes al rango preestablecido $[f_1, f_2]$:

$$S[f_1, f_2] = \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) \log\left(\frac{1}{P_n(f_i)}\right)$$

4-Normalización respecto a N : El resultado de la suma anterior ($S[f_1, f_2]$) es normalizado respecto al número total de frecuencias del espectro (N) dividiéndolo entre el logaritmo de este número ($\log N [f_1, f_2]$). Esta normalización se calcula para un rango de irregularidad completo, es decir, desde 1 que corresponderá a la máxima irregularidad a 0 que será la mínima:

$$S_N[f_1, f_2] = \frac{S[f_1, f_2]}{\log(N[f_1, f_2])}$$

El mapeado del espectro de frecuencias utilizando la función de Shannon, permite una representación gráfica, una vez normalizada, del tipo:

$$\frac{1}{\log(N[f_1, f_2])} P_n(f_i) \log\left(\frac{1}{P_n(f_i)}\right)$$

En la curva correspondiente, resulta sencillo calcular el $[x \log(1/x)]$ para cada valor x , del espectro de frecuencias.(Fig 32) . Posteriormente, se expresa en el monitor como un porcentaje 0-100, para que aparezca un dígito que resulte mas intuitivo que el correspondiente a una escala 0-1. Esta transformación no lineal se realiza mediante la función spline monotonó $[F(S)]$.

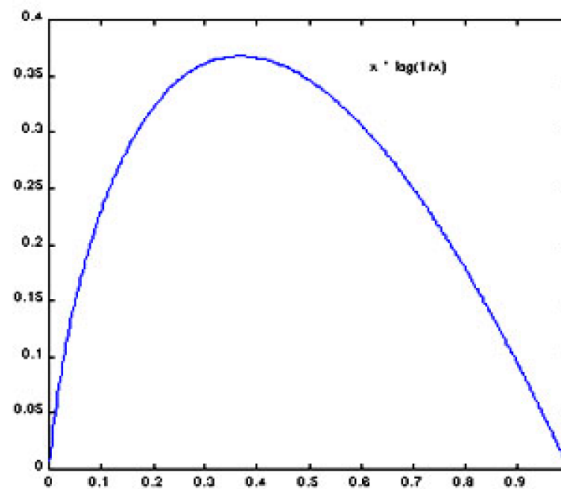


FIG 32: Mapeado del espectro de frecuencias mediante la función de Shannon.

Si resumimos las etapas citadas en un gráfico que resuma el cálculo de entropía a partir de la obtención de la señal del EEG, este podría ser el siguiente:

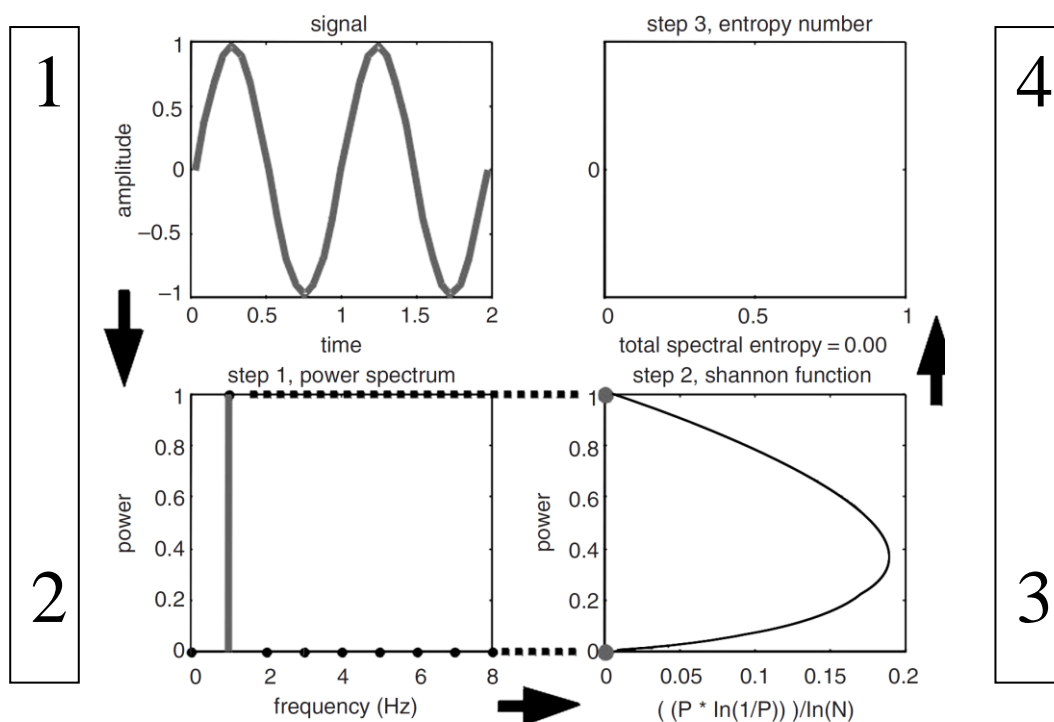


FIG 33: Aplicación del algoritmo a la señal recogida para obtener el dígito del monitor cuando la onda sinusoidal es perfecta (186).

Empezando por el cuadro nº1 arriba a la izquierda, se parte de la recepción de una señal simple como es una onda sinusoidal perfecta, avanzando en sentido contrario de las agujas del reloj, el cuadro nº2 representa la normalización con un valor máximo del poder espectral de uno y en el siguiente cuadro, igual que en la figura 32, se observa cómo la representación gráfica correspondiente al mapeado del espectro de frecuencias utilizando la función de Shannon, permite que los valores 0 y 1 contribuyan a un valor de entropía de 0 en el eje de ordenadas que se representará con un valor correspondiente a 0 en la última etapa de representación numérica.

Este es un caso en que el orden y la predictibilidad es máxima ya que la onda sinusoidal es perfecta, como hemos visto, independientemente de sus valores

absolutos de frecuencia y longitud de onda, y por tanto, la entropía es mínima. Pero puede ocurrir el caso contrario:

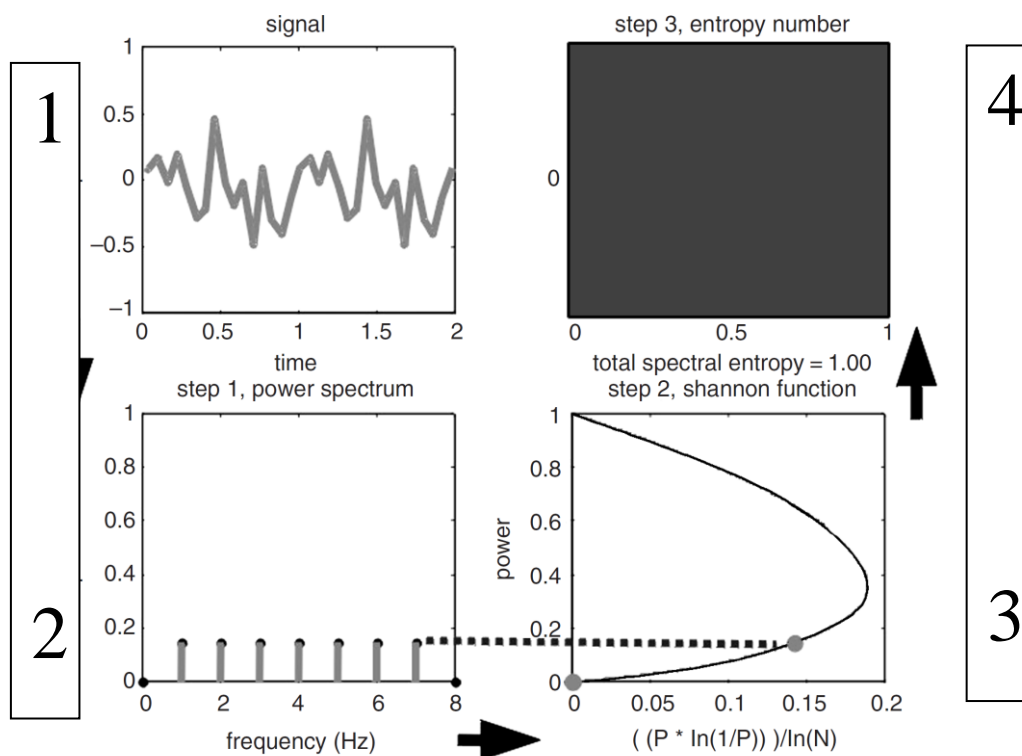


FIG 34: Aplicación del algoritmo a la señal recogida para obtener el dígito del monitor cuando el paciente está despierto(186).

En este caso, el registro del EEG, corresponde a un ritmo de ondas Beta en un paciente despierto. Este ritmo podría asimilarse al denominado “ruido blanco”, es decir, un registro caótico totalmente impredecible. Se observa que tras las etapas de normalización en el gráfico nº2 y de mapeado y representación gráfica en el nº 3, el dígito arrojado en la última etapa será el correspondiente a la máxima entropía (valor 1 de 0 a 1 o valor 100 en una escala de 0 a 100).

Entropía espectral “tiempo-frecuencia balanceada”: El análisis de las frecuencias del EEG se realiza en tiempo real en una ventana de frecuencias que va desde 0,5 Hz correspondiente a las ondas delta, a los 50 Hz, pero esto en la práctica no permite un análisis eficaz en tiempo real, puesto que a frecuencias tan bajas la recolección de un número suficiente de datos requiere demasiado tiempo para el muestreo (109) .

Para evitar el problema de un excesivo retraso en el tiempo de respuesta, el monitor de entropía utiliza un sistema denominado “entropía espectral tiempo-frecuencia balanceada” que no sólo permite una normalización y suma de todo el muestreo sino también el aporte en el resultado final de una frecuencia determinada recogida de forma aislada.

Este sistema consigue el análisis en el dominio frecuencia en diferentes rangos de tiempo, de tal manera que el muestreo de datos sea limitado y homogéneo.

En lugar de trabajar con una ventana de 0,5 a 50 Hz, utiliza un rango de digitalización de 400 Hz, dividiendo la señal del EEG en epochs de 0,64 segundos que corresponden a 256 valores y trabaja con dos ventanas de frecuencia; una corta que se utiliza para el análisis de frecuencias entre 32 y 47 Hz y que puede obtener la información en un tiempo tan corto como 1,92 segundos que equivale a un muestreo de 768 valores; y otra ventana más amplia que incorpora frecuencias por debajo de 2 Hz. La mayoría de los registros de frecuencias correspondientes al EEG, que se encuentran entre 2 y 32 Hz se realiza solapando los extremos de las ventanas larga y corta al utilizar la frecuencia de 32 Hz como frecuencia de corte; esto se consigue con un tiempo de respuesta comprendido entre 15 y 60,16 segundos (204) correspondiente a 24064 datos recogidos. Respecto a la Tasa de Supresión (BSR) que expresa la proporción correspondiente a las salvas de supresión, ésta se calcula mediante el porcentaje de periodos de 0,05 segundos de supresión de actividad detectados en los últimos 60 segundos (205) . Hay que recordar, que las salvas de supresión deben diferenciarse de un EEG isoelectrico mantenido, característico de un plano hipnótico excesivamente profundo.

Captación de la señal: El sensor de entropía es similar al BIS y consta también de tres electrodos recubiertos de gel conductor, desechables y autoadhesivos que se colocan en posición fronto temporal y que transmiten la señal al módulo mediante un cable. (Fig 35) Una vez el módulo ha sensado una impedancia adecuada, comienza la detección, filtrado y análisis de la señal, para terminar, finalmente ofreciendo dos dígitos adimensionales correspondientes a la entropía de estado SE y a la entropía de respuesta RE

que describimos a continuación, y que, en un individuo despierto muestra en el monitor el aspecto de la imagen en la (Fig 36).

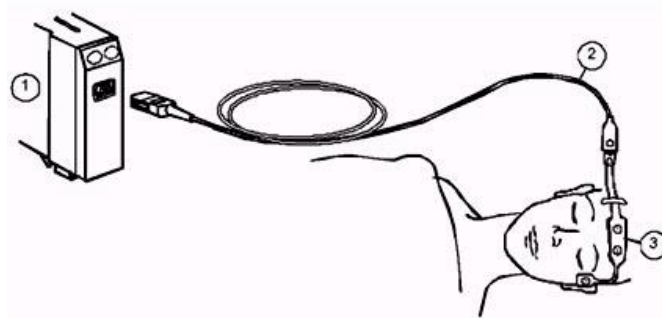


FIG 35: Sensor frontal y conexión al módulo M/Entropy S/5®.

Una vez el módulo ha sensado una impedancia adecuada, comienza la detección, filtrado y análisis de la señal, para terminar, finalmente ofreciendo dos dígitos adimensionales correspondientes a la entropía de estado SE y a la entropía de respuesta RE que describimos a continuación, y que, en un individuo despierto muestra el aspecto de la imagen en la (Fig 36) .



FIGS 36: Valores de entropía de estado y de respuesta tal como aparecen en el monitor S/5® de GE Healthcare Technologies.



FIGS 37: Valores de entropía de estado y de respuesta tal como aparecen en el monitor S/5® de GE Healthcare Technologies.

Detección y Filtrado de artefactos :

Detección: El módulo M/Entropy S/5® es bastante resistente a los artefactos habituales gracias a la robustez de su hardware. Una vez dividida la señal de EEG en epochs de 0,64 segundos, estos se analizan en el rango de frecuencias entre 66 a 86 Hz para ver si la señal del electrobisturí tiene influencia y descartar los epochs afectados.

Como el muestreo y la digitalización de la señal se realizan a una frecuencia alta, de 400 Hz, resulta relativamente sencillo eliminar los fragmentos correspondientes a los picos de frecuencia causados por la interferencia del marcapasos.

Sin embargo, y a diferencia del BIS en que los epochs son de dos segundos, la longitud de 0,64 segundos de los epochs en que divide la muestra de la señal EEG el monitor de entropía es demasiado corta para discriminar los artefactos procedentes del parpadeo o del movimiento del paciente o de los ojos en un solo paso, debiendo realizar un complejo proceso que se divide en dos fases:

1ª fase: Se clasifica la señal en estacionaria o no estacionaria tras analizar 24 epochs de 0,64 segundos que equivalen a 15,36 segundos o 6144 valores analizados.

2ª fase: Si la señal se clasifica como no estacionaria, se analizan los registros de los epochs y se clasifican como correspondientes a señal válida o contaminada por artefactos. Si la señal es considerada artefactual, el epoch correspondiente se rechaza para el análisis posterior.

Todos estos artefactos se evitan en su práctica totalidad si el paciente está sometido a relajación neuromuscular, del mismo modo que la señal del EMG, aunque esta última, en el caso del Monitor de Entropía espectral, no se consideraría tanto un artefacto como parte integrante de la señal.

Filtrado: Existen básicamente dos tipos de filtrado de la señal, lineales y no lineales. El sistema lineal más utilizado es el filtro de la Mediana.

El Módulo de Entropía® (GE Healthcare) utiliza un sistema de filtrado no lineal de escala invariable denominado filtro Hampel, que permite detectar artefactos ocultos y sustituir los datos correspondientes por extrapolaciones optimizadas y representativas.

Entropía de Respuesta y Entropía de Estado: El registro captado por los electrodos colocados en región frontotemporal se compone de dos señales distintas que se superponen; por una parte, la correspondiente al electromiograma de la musculatura facial y por otra la correspondiente al EEG. Partiendo del análisis de estas señales adaptado a dos ventanas frecuenciales, mencionado anteriormente, el módulo M/Entropy S/5® (GE Healthcare Technologies), ofrece dos parámetros correspondientes a dos entropías que expresan de forma distinta la profundidad anestésica (Fig 38):

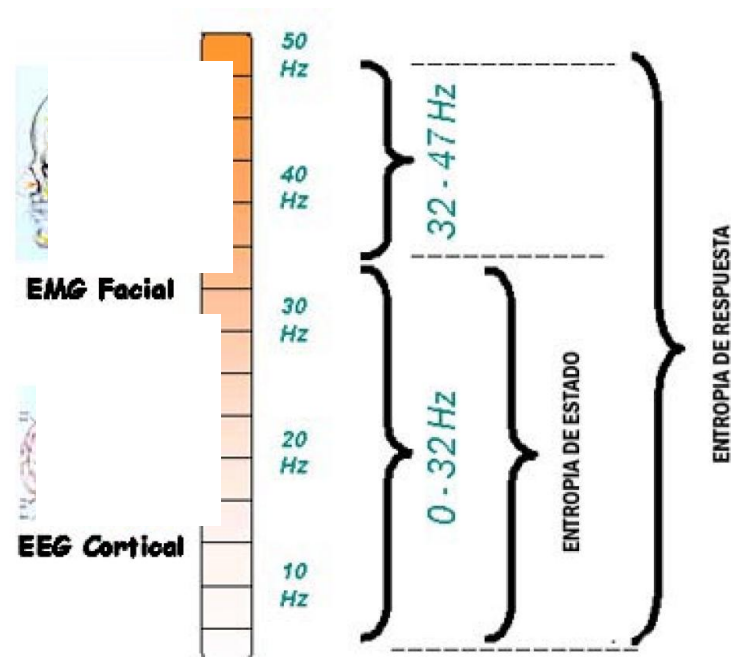


FIG 38: Frecuencias que son analizadas para configurar la Entropía de estado y la de respuesta.

Entropía de Estado (SE): Analiza la señal en el rango de dominio frecuencial de 0,8 a 32 Hz y expresa de forma fiable y directa la actividad cortical sin influencia del EMG. Tiene una ventana de tiempo asociada a la respuesta de 15 a 60 segundos y sus valores se encuentran comprendidos entre 0 correspondiente a un EEG isoelectrico y el menor nivel de entropía posible y 91 que corresponde al paciente despierto, considerándose un valor de profundidad hipnótica ideal entre 40 y 60, igual que BIS (Fig 39).

La ventana de tiempo seleccionada para la entropía de estado permite que la cifra de entropía sea estable, pues prescinde de pequeñas fluctuaciones transitorias y que refleje fielmente la actividad cortical del paciente evitando interferencias externas. Es por tanto la cifra que valoraremos para considerar la profundidad hipnótica.

Entropía de Respuesta (RE): La entropía de respuesta incluye, además de los componentes corticales, componentes subcorticales que se expresan en el rango frecuencial correspondiente a la actividad eléctrica del EMG facial, que habitualmente está por encima de 30 Hz, de forma que, salvo en los valores máximos (91 y 100) (Fig 39), los valores de SE y RE se igualarán cuando la relajación muscular sea completa y el EMG facial sea 0 . RE tiene un tiempo de respuesta mucho mas corto, casi en tiempo real, de 1,92 segundos. Sus valores como decimos, oscilan entre 0 y 100 (Fig 39).

Parámetros	Rango de frecuencia de medición	Rango de visualización
Entropía de respuesta, RE	$0 < f < 47 \text{ Hz}$	De 0 a 100
Entropía de estado, SE	$0 < f < 32 \text{ Hz}$	De 0 a 91

FIG 39: Rangos de frecuencia analizados por las entropías de estado y respuesta y valores ofrecidos por el monitor en ambos casos.

La variación brusca de RE o la diferencia mayor de 5 unidades respecto a una SE normal, podría indicar una activación reticular causada por el estímulo quirúrgico considerándose un signo precoz de analgesia insuficiente o de superficialización anestésica (206) .

Sin embargo, algunos trabajos consideran que estos cambios en la entropía de respuesta, y sobre todo, la diferencia entre la entropía de estado y la de respuesta, no indicaría el déficit de analgesia sino exclusivamente la ausencia de relajación neuromuscular (207-208) .

En algunos casos, como en pacientes muy ancianos, el rango de frecuencias del EMG facial puede solaparse y extenderse al rango de la SE por debajo de 32 Hz, ya que la señal del EEG puede ser muy baja, sin embargo, como se ha señalado previamente, no suele afectar de manera sensible a la monitorización, sobre todo si se administran relajantes neuromusculares.

5.3.1.2.6. OTROS MONITORES.

Dentro del segundo grupo de monitores que analizan el EEG pasivamente, el BIS® (Aspect Medical, USA) que utiliza la tecnología biespectral y el Módulo de Entropía® (GE Healthcare, Finland, antes Datex-Ohmeda), gozan de la más amplia distribución y uso en clínica y por ello han sido utilizados en este estudio; pero también existen monitores menos utilizados como son : el SNAP® (Everest Biomedical, USA) que destaca por el uso de frecuencias altas (300-400 Hz) del EEG y el Sedline® (antes PSA 4000®) (Hospira, USA) que analiza señales de ambos hemisferios. Entre los fabricados en Europa encontramos el Narcotrend® (Narcotrend, Hannover) y el mas reciente, el Cerebral State

Monitor (CSM)®, (Danmeter A/S), un monitor compacto también diseñado por EWJ. El CSM analiza parámetros del espectro frecuencial del EEG generando el índice CSI a través de un sistema fuzzy. Este índice CSI, se representa en una escala de 0 a 100, recomendándose un rango de 40-60 para una profundidad anestésica adecuada (tabla 4).

TABLA 4: Valores del CSI en relación con la profundidad hipnótica.

90-100	Despierto
80-90	Adormecido
60-80	Anestesia superficial o sedación
40-60	Rango considerado adecuado para anestesia quirúrgica
10-40	Anestesia profunda, frecuentemente acompañada de burst suppression
0-10	BS mayor de 75. Cuando el CSI es menor de 3, el EEGes prácticamente iso-eléctrico

5.4. INDUCCIÓN ANESTÉSICA.

La inducción anestésica es la fase en la que el paciente pierde la conciencia en una rápida transición desde el estado de vigilia hasta un plano de profundidad adecuado para la anestesia quirúrgica y el manejo de la vía aérea; ésta transición se consigue tras la administración por vía intravenosa o inhalatoria de un fármaco hipnótico que denominado inductor. Este breve periodo es habitualmente crítico dentro de un proceso de anestesia general ya que es preciso mantener la vía aérea permeable hasta asegurar la misma, conseguir una adecuada ventilación y oxigenación y preservar eficazmente la función cardiovascular y hemodinámica.

La inducción anestésica va precedida de una premedicación adecuada que reduzca la ansiedad y la respuesta simpática a la agresiva maniobra de intubación endotraqueal, esta premedicación se administra desde unas horas hasta inmediatamente antes de la inducción y suele estar compuesta de opioides con o sin benzodiacepinas, (los neurolépticos se utilizan escasamente hoy en día).

A la administración del inductor le sigue habitualmente la inmediata administración intravenosa de un relajante neuromuscular despolarizante o no despolarizante que permita la ventilación manual, la intubación endotraqueal y la posterior adaptación a la ventilación mecánica con presión positiva durante la intervención quirúrgica. La administración de un relajante muscular no despolarizante como el cis-atracurio utilizado en este estudio, implica un periodo de ventilación manual con mascarilla facial con una alta concentración de oxígeno hasta conseguir condiciones óptimas de intubación endotraqueal corroboradas por la monitorización de la relajación neuromuscular.

La inducción anestésica intravenosa, técnica habitualmente realizada en adultos, se basa en la administración junto con una serie de fármacos coadyuvantes, de un fármaco hipnótico cuyos efectos sobre el nivel de conciencia son evaluados tradicionalmente, como hemos señalado, por la respuesta del paciente a estímulos físicos y verbales, por la repercusión hemodinámica tras su administración, y desde hace poco tiempo por la

monitorización derivada del EEG computerizado que se ha reseñado ampliamente en apartados previos de este mismo trabajo.

Los fármacos intravenosos mas comúnmente utilizados en nuestro medio son: etomidato, tiopental y propofol, y es por ello que hemos basado el presente trabajo en la administración de los mismos; otros fármacos intravenosos como la Ketamina, derivada de la fenilciclidina, son menos utilizados y, como hemos reseñado en capítulos previos, sus efectos sobre el EEG, aumentando la actividad del mismo, dentro del contexto de anestesia disociativa característica de este fármaco, hace que la monitorización con BIS y/o entropía arroje valores fálidamente elevados y estos dispositivos no constituyan una alternativa válida de monitorización de la profundidad hipnótica cuando la Ketamina ha sido utilizada.

5.4.1. Inductores anestésicos utilizados en el estudio.

La anestesia intravenosa contemporánea podría decirse que tuvo su origen con la introducción del tiopental en la práctica clínica en 1934, ya que hasta ese momento los fármacos inhalatorios como el éter o el cloroformo habían sido utilizados de preferencia en la inducción anestésica.

El anestésico intravenoso ideal debería ser rápido, seguro y agradable en la inducción y despertar, no ser irritante y no sufrir biotransformación alguna. Para cumplir todos los objetivos farmacológicos en la inducción, debería producir amnesia, analgesia y relajación muscular además de hipnosis y, todo ello por supuesto ,sin producir ningún tipo de depresión cardiorrespiratoria. Evidentemente, este fármaco no existe aún ni es probable que dispongamos del mismo en un breve plazo de tiempo, lo que obliga a utilizar varios fármacos distintos para conseguir los distintos efectos mencionados.

La analgesia necesaria para minimizar la respuesta refleja a la intubación endotraqueal se consigue mediante la administración de opioides potentes de vida media corta como el fentanilo utilizado en el presente trabajo y que son la base de la “premedicación”.

La amnesia es un efecto farmacológico característico de las benzodiacepinas y su administración junto a los opioides en esta premedicación favorece la aparición de amnesia anterógrada y retrógrada, sus efectos enlentecedores del EEG han sido determinantes para la no utilización en el presente estudio con objeto de evitar interferencias con los efectos de los fármacos inductores.

La relajación neuromuscular es consecuencia de la administración de relajantes neuromusculares despolarizantes como la succinil-colina o no despolarizantes, bien del grupo éster o bien bencil-lisoquinilónicos.

5.4.1.1. TIOPENTAL.

Los barbitúricos han sido, sin duda los grandes impulsores de la anestesia intravenosa. Su origen histórico podemos fijarlo en 1864, fecha en la que Adolf Von Baeyer sintetiza mediante condensación el derivado pirimidínico Ácido barbitúrico o Malonil-urea. Durante el final del siglo XIX y los inicios del siglo XX, Fischer y Von Mering sintetizan el ácido dietilbarbitúrico, que se comercializó con el nombre comercial de “Veronal” y el hexobarbital, primer barbitúrico de uso intravenoso (35).

Ernest H. Volwiler y Donalee L. Tabern, consiguen sintetizar el tiopental a partir del pentobarbital sustituyendo el oxígeno del carbono 5 por un grupo sulfuro lo que le aporta interesantes propiedades farmacocinéticas como barbitúrico de acción ultracorta. El tiopental se utiliza en clínica por primera vez por Waters en marzo de 1934 y tres meses después, Lundy realiza un amplio estudio en la clínica Mayo utilizando tiopental como anestésico (209) .

El tiopental compartió inicialmente su papel de anestésico intravenoso con el metohexital, un oxibarbitúrico metilado también de acción ultracorta, gracias a un radical metilo en posición 3, pero que tenía algunos efectos indeseables de tipo excitatorio (210) . Esta ventaja respecto al metohexital y muchas de sus propiedades fueron puestas de manifiesto en un editorial de la revista *Anesthesiology* de 1943 (211) .

A pesar de poseer un perfil claramente superior al de todos los anestésicos intravenosos coetáneos, el tiopental tardó en imponerse como inductor, aunque cuando lo hizo, mantuvo su papel preponderante como inductor de referencia hasta la década final del siglo XX en que fue superado por el propofol en las

preferencias de la mayoría de anestesiólogos. Aún hoy sigue constituyendo un arma segura y tremendamente eficaz del arsenal anestésico, útil en la mayoría de situaciones y pacientes.

Esta dificultad en ser aceptado de forma universal en la práctica clínica anestésica, se debió en gran medida a la “leyenda negra” surgida tras su utilización en la II guerra mundial y más concretamente tras el ataque en Pearl Harbor, donde se administró a varios pacientes, culpabilizándolo de numerosas muertes de heridos, llegando a ser calificado irónicamente como fármaco eutanásico (211).

Posteriormente se ha demostrado que el tiopental se utilizó sin una guía en cuanto a dosis, sin una adecuada individualización y titulación de las mismas, en pacientes gravemente hipovolémicos, sin apoyo ventilatorio y que, además se exageraron las cifras de muertes (212) .

5.4.1.1.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS.

Todos los barbitúricos proceden , como se ha señalado anteriormente, de la condensación del ácido malónico o dicarboxílico y la urea dando lugar al ácido barbitúrico (2,4,6-trioxohexahidropirimidina),

Los oxibarbitúricos como el metohexital poseen un átomo de oxígeno en C2, mientras los tiobarbitúricos como el tiopental poseen un átomo de azufre en esa posición, lo que les confiere una gran liposolubilidad. En ambos casos, es esta sustitución en C2 la que permite que se puedan administrar por vía intravenosa en forma de sales solubles en agua.

El tiopental, (Sodio 5- etil, 5- (1- metil butil),2-tiobarbiturato),(Fig 39) es pues, un análogo azufrado del pentobarbital en que el oxígeno del carbono 2 es sustituido por un grupo sulfuro, lo que aporta una mayor rapidez en el inicio de acción sin necesidad de sustituir el hidrógeno de la posición 1 por grupos etilo o metilo, alquilación que consigue las mismas propiedades. pero es responsable de algunos efectos excitatorios del metohexital, mencionados previamente.

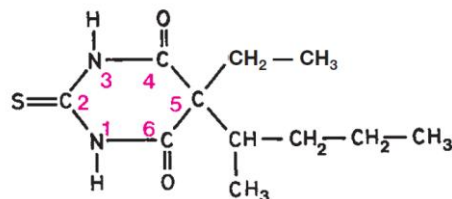


FIG 39: Estructura química del Tiopental.

Es la sustitución del hidrógeno original de la posición 5 por grupos funcionales alquilo o arilo, la que confiere propiedades hipnóticas, sedantes y anticonvulsivantes a los barbitúricos; propiedades que no posee el anillo pirimidínico de la malonil-urea. Cuanta más longitud tengan estos grupos en posición 5, mayor potencia hipnótica tendrá el compuesto.

El tiopental se presenta como una mezcla racémica de su sal sódica mezclada con un 6% de carbonato de sodio anhidro. Aunque el tiopental es un ácido débil, la reconstitución de su sal sódica con suero salino o agua da lugar a una solución alcalina amarillenta, habitualmente a una concentración del 2,5% o 5% con un pH de 10,5. Esta alcalinidad mantenida gracias al carbonato sódico, es responsable de la precipitación de la solución con algunos fármacos y de la irritación y posible necrosis tisular tras extravasación o inyección intraarterial inadvertidas. Una vez diluido puede conservarse refrigerado hasta una semana.

La sustitución del C2 por un grupo sulfuro es responsable de la gran liposolubilidad del tiopental que favorece su rápido inicio de acción, su elevada potencia y la corta duración de acción. Esta liposolubilidad también es responsable de la capacidad del tiopental para atravesar membranas, fundamentalmente la barrera hematoencefálica para actuar en el sistema nervioso central.

La unión a proteínas plasmáticas y tisulares también estará condicionada por esta liposolubilidad (213) . El tiopental se fija sobre todo a la albúmina y su fracción libre, salvo administración de altas dosis, es del 5% (214).

5.4.1.1.2. METABOLISMO.

El metabolismo del tiopental, como el de la mayoría de los barbitúricos, si exceptuamos el fenobarbital, es hepático y dependiente del citocromo P450. la tasa de extracción hepática del tiopental es tan sólo de 0,15, ya que su aclaramiento no es muy rápido. Los barbitúricos son fundamentalmente metabolizados gracias a procesos de oxidación mediante las monooxigenasas hepáticas pero también sufren procesos de destrucción del anillo malonilureico, desalquilación y desulfuración (215). La desulfuración del tiopental da lugar a pentobarbital, metabolito activo, que aunque no supone una cantidad elevada (menos del 3%), puede elevarse tras dosis repetidas o infusión continua (214).

Las reacciones de oxidación producen metabolitos inactivos como el ácido tiobarbitúrico que serán glucuroconjugados en la bilis y fácilmente eliminados en la orina. Hace muchas décadas que se describió la capacidad de los barbitúricos y concretamente del Tiopental, para estimular inducción enzimática en el hígado. La inducción de la sintetasa del ácido γ -aminolevulínico es responsable de la producción de porfirinas y de desencadenar crisis de porfiria aguda intermitente (215-216). Esta característica hace que el Tiopental esté contraindicado como inductor en sujetos que padezcan esta patología.

Tras la eliminación hepática, la excreción del Tiopental es fundamentalmente renal debiéndose administrar con prudencia y reduciendo las dosis en insuficientes renales, debido además al aumento de la fracción libre en estos pacientes.

5.4.1.1.3. FARMACOCINÉTICA:

En relación a la vida media de distribución y eliminación, la farmacocinética del tiopental se ajusta a un modelo tricompartmental con un descenso triexponencial de las concentraciones plasmáticas tras su administración (214, 217-218). Con las dosis habituales utilizadas en la inducción (3-7 mg/kg), la eliminación del tiopental es constante por unidad de tiempo, adaptándose a una cinética de primer orden. Se alcanzan unas concentraciones plasmáticas máximas tras la administración intravenosa y la dilución sanguínea con una vida media de la fase de distribución rápida ($t_{1/2\mu}$) de dos a cuatro minutos. En esta fase de distribución rápida, el fármaco llega a los tejidos muy

perfundidos como el cerebro que formaría parte del compartimento central formado por los tejidos ricamente vascularizados (cerebro, corazón, hígado, digestivo, endocrino y vascular).

La finalización completa del efecto tras la dosis administrada en la inducción se produce tras una segunda fase de distribución lenta al compartimento cutáneo y muscular que es determinante para que desciendan los niveles plasmáticos; por eso la administración del tiopental debe guiarse por la masa magra del paciente. Antes de terminar la fase de distribución, las concentraciones plasmáticas ya son inferiores a las mínimas eficaces. Finalmente, se distribuirá en el tejido graso.

La vida media de eliminación del tiopental depende de forma importante del volumen de distribución y es inversamente proporcional al aclaramiento. Al ser el volumen de distribución mayor en mujeres y, sobre todo, en embarazadas, la vida media de eliminación es mas larga en estas poblaciones (213-214). El aclaramiento del tiopental es relativamente lento y exclusivamente hepático; depende fundamentalmente de la fracción libre (y consecuéntemente de su unión a proteínas) y del metabolismo hepático; esto es debido a que el coeficiente de extracción hepática es muy bajo provocando que el aclaramiento sea independiente del flujo sanguíneo hepático .

La fracción libre de Tiopental, será la que difunda al Sistema Nervioso Central y también a otros tejidos sensibles como el cardiaco. Un aumento de la fracción libre conllevará también un aumento del aclaramiento plasmático.

5.4.1.1.4. MECANISMO DE ACCIÓN.

El Tiopental, como todos los barbitúricos actúa fundamentalmente a nivel de la sinapsis neuronal, facilitando la acción de los neurotransmisores inhibitorios y bloqueando la de los excitatorios como la acetil colina o el glutamato (215,217). Sin embargo, gran parte de sus mecanismos de acción no son conocidos (216), y podrían estar en relación con la inhibición de los receptores NMDA (219-222). La capacidad de los barbitúricos para actuar como antagonistas sobre otros

receptores glutamatérgicos como los AMPA y kainato es conocida desde hace décadas (223-224) .

En el caso de los receptores GABA A, es bien conocido que disminuyen la frecuencia de apertura de los canales del cloro pero simultáneamente aumentan la duración de los periodos de apertura potenciando la hiperpolarización causada por el GABA, aumentando el umbral de excitabilidad de la neurona postsináptica y actuando también a nivel presináptico. El receptor tiene un sitio de unión específico para barbitúricos distinto de benzodiacepinas (225) y al unirse produce una acción bifásica en función de su concentración, primero disminuye la disociación del GABA de su receptor, potenciando por tanto la acción inhibitoria de este neurotransmisor y a concentraciones mayores actúa directamente sobre los canales del cloro independientemente del GABA, comportándose como agonista (217) .

A dosis por encima de las terapéuticas, los barbitúricos actúan sobre los canales del sodio y del potasio de forma variable, teniendo importancia en el efecto anticonvulsivante y también proconvulsivante de algunos barbitúricos (226-229) .

La depresión miocárdica que producen los barbitúricos a dosis terapéuticas puede explicarse por su acción sobre los canales del calcio, inhibiendo su apertura, particularmente en el subtipo “L” que abunda en miocardio.(230) .

5.4.1.1.5. FARMACODINÁMICA.

Sistema Nervioso Central: El Tiopental produce inconsciencia, sedación, amnesia y tiene cierto efecto de aumento de la nocicepción a bajas dosis (231)

.

El Tiopental es un inductor anestésico con un tiempo de latencia muy corto debido a su gran liposolubilidad y al gran porcentaje de fármaco no ionizado a pH fisiológico que es capaz de atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica (232-233) . Esta proporción de fármaco difusible no ionizado que se acerca al 50%, se debe a su pKa de 7,6 muy cercano al fisiológico. La dosis administrada y la velocidad de infusión son los determinantes de la concentración plasmática de tiopental e influyen también en la rapidez en el inicio de acción. Dosis de 2,4 mg/kg (la mitad de las habituales) causan anestesia en el 80% de los pacientes y con dosis mayores de 6 mg, se obtiene

inconsciencia en todos los pacientes a partir de los 30 segundos, pero a velocidades de infusión más rápidas se precisan dosis inferiores para producir inconsciencia.

Por otra parte, la velocidad del inicio de acción en el Sistema nervioso central será inversamente proporcional a la cantidad de fármaco unido a proteínas, que es muy alta a pH fisiológico, y consecuentemente la fracción libre, que es la disponible para atravesar la membrana hematoencefálica, será escasa (234)

.

Tras dosis única, es uno de los fármacos anestésicos de más rápida recuperación (de 3 a 10 minutos para las dosis habituales de inducción) ; esto se debe fundamentalmente a que la mitad de la redistribución se produce en 5 minutos y la concentración plasmática disminuye muy rápido (235) , al difundir el fármaco a los tejidos magros en la fase que hemos descrito previamente como de “redistribución rápida”.

La consecuencia de la rápida disminución de la concentración plasmática es lógicamente, un rápido descenso de las concentraciones en el Sistema nervioso central. Después de dosis repetidas o de infusión continua, la recuperación es mas lenta debido a que depende más del metabolismo que de la redistribución; este efecto se observa particularmente en el anciano (236) que aúna una reducción del metabolismo hepático con un aumento del volumen de distribución.

La administración de Tiopental causa alteraciones EEG desde el primer momento; a pequeñas dosis origina un incremento de la actividad rápida, ondas de 20-30 Hz, que puede acompañarse clínicamente de cierta euforia y efecto antianalgésico. Al aumentar las dosis, van predominando los trazados lentos, hasta alcanzar el silencio eléctrico (237) . Aún con trazado isoelectrico, los potenciales evocados del tronco se conservan. Los efectos EEG del Tiopental se reflejan en una rápida caída de los valores de BIS y entropía

espectral que parece que parecen recuperarse de forma más rápida que otros inductores (238) .

Paralelamente al enlentecimiento del EEG, el tiopental produce una disminución del metabolismo cerebral que conlleva una reducción de la producción de ATP y del consumo de oxígeno. El enlentecimiento del EEG llegará a un trazado isoelectrico con la dosis suficiente (237), pero la máxima disminución del metabolismo será del 50% (239) , manteniéndose el metabolismo basal necesario para la integridad tisular. Simultáneamente a la reducción del metabolismo, se produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral (237), causada por el aumento de resistencias vasculares que conlleva una disminución de la presión intracraneal (239), al tiempo que se mantiene el mecanismo de autorregulación.

Sistema Cardiovascular: A las dosis habitualmente utilizadas en la inducción anestésica (3 a 5 mg/kg) , el Tiopental produce una moderada disminución del gasto cardiaco y de las presiones arteriales, en torno a un 10-25% así como un ligero aumento de la frecuencia cardiaca (240) . La caída del gasto cardiaco se debe sobre todo a una relajación del músculo liso que ocasiona un aumento de la capacitancia venosa ocasionando congestión venosa y disminución de la precarga, siendo ya descrita a mediados del siglo XX (241) .

También ocasiona una disminución de la contractilidad del miocardio debido a la acción directa sobre los canales del calcio que afecta particularmente a la fase de meseta del potencial de acción (240) y una inhibición simpática causada por la depresión de la transmisión sináptica en los ganglios simpáticos (242) , que profundiza aún más la disminución del débito cardiaco.

Esta caída inicial del gasto cardiaco y de la presión arterial ocasiona un aumento reflejo de las resistencias periféricas y de la frecuencia cardiaca que puede superar el 10% (240). Este aumento de la frecuencia cardiaca supone un incremento del consumo de oxígeno y puede ser particularmente perjudicial en pacientes con patología coronaria. Los pacientes hipovolémicos son muy sensibles a los efectos cardiovasculares del Tiopental sufriendo caídas considerables del gasto cardiaco y la presión arterial, por lo que se debe evitar su uso en estos pacientes (243) . En cualquier caso, como hemos señalado en apartados anteriores, la dosis y la velocidad de infusión son determinantes en

la concentración plasmática del inductor y en la respuesta hemodinámica, siendo ésta mínima con dosis adecuadas administradas lentamente y en pacientes sanos (244) .

Otros órganos y sistemas:

Sistema Nervioso autónomo: Todos los barbitúricos tienen un efecto inhibitor directo sobre la transmisión sináptica en los ganglios simpáticos debido tanto a una disminución de la liberación presináptica de acetilcolina como de una acción antagónica sobre los receptores postsinápticos de la misma. Esta depresión del sistema simpático es responsable en gran medida de la hipotensión causada por la administración de Tiopental (242).

Sistema respiratorio y ventilación: El tiopental produce apnea de origen central dosis dependiente. Esta apnea se produce de forma bifásica con una apnea inicial e inmediata a la administración del bolo inicial, continuando con una corta fase de mantenimiento o aumento del volumen corriente que se sigue finalmente de una segunda fase de apnea mas prolongada caracterizada por una disminución tanto del volumen corriente como de la frecuencia respiratoria y de la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia.

La apnea producida por la administración intravenosa de Tiopental se produce aproximadamente tras un minuto de la administración y apenas dura treinta segundos, recuperando la normalidad a los pocos minutos (245-246) .

5.4.1.2. ETOMIDATO.

El etomidato es un anestésico intravenoso, derivado imidazólico carboxilado inmiscible e inestable en agua, no barbitúrico conocido por su estabilidad cardiovascular, razón por la cual se utiliza en la inducción anestésica de pacientes que puedan presentar compromiso hemodinámico.

Se introdujo para el uso clínico en 1972 por Doenicke en Alemania tras ser sintetizado varios años antes por Janssen en 1964. Aunque inicialmente estaba destinado a ser un antifúngico, muy pronto fueron apreciadas sus cualidades como hipnótico con un perfil de seguridad muy alto. Además de la escasa repercusión hemodinámica tras su administración, presenta otras ventajas de utilización como la ausencia de liberación de histamina, la escasa depresión respiratoria, un buen perfil farmacocinético, su capacidad de protección cerebral (gracias al descenso del metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo y la presión intracraneal) y el amplio margen de seguridad entre dosis eficaz y letal (247) .

A pesar de ser un fármaco seguro, algunos efectos secundarios como las mioclonias, la elevada frecuencia de náuseas y vómitos, el dolor en el punto de inyección con irritación venosa y, sobre todo, la capacidad de inhibir la síntesis de cortisol han limitado su uso a la inducción anestésica de pacientes con riesgo cardiovascular (248-249) , desaconsejando su utilización en infusión continua por su posible implicación en el desarrollo de sepsis generalizada y aumento de la mortalidad en pacientes críticos. Para intentar evitar o minimizar estos problemas, investigadores del Hospital General de Massachusetts en Boston han desarrollado un análogo ultrarrápido del etomidato llamado MOC-etomidato (Methoxycarbonyl-etomidate) que no produce supresión adrenocortical prolongada después de la administración de un bolus manteniendo su óptimo perfil de seguridad cardiovascular. Este fármaco aún no está comercializado.

5.4.1.2.1. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS.

Como hemos reseñado previamente, el Etomidato es un derivado imidazólico no soluble en agua que tiene un elevado peso molecular de 342,36 kD (250) Su

fórmula será la del Sulfato de R-(+)-etil-1-(1-feniletil)-1 H-imidazol-5-carboxilato (Fig 40).

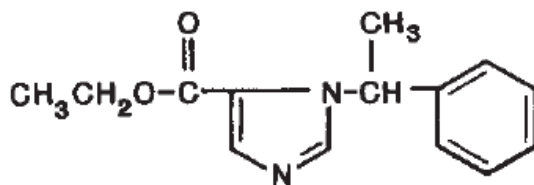


FIG 40: Estructura química del Etomidato.

Tiene un pKa de 4,26, comportándose por tanto como una base débil con una muy baja fracción ionizada, del 1% aproximadamente a pH fisiológico, lo que junto a su gran liposolubilidad influye decisivamente en la capacidad de esta molécula para atravesar barreras fisiológicas rápidamente.

A pesar de tener dos estereoisómeros, sólo el isómero dextrógiro tiene capacidad hipnótica (251) .

Es una molécula muy lipófila, por lo que se utilizan alcoholes como el propilenglicol o el etanol como disolventes, o bien como emulsión lipídica en una ciclodextrina para administración intravenosa (252) .La presentación mas frecuente es en ampollas de diez mililitros en una concentración de 2 mg/ml utilizando como disolvente el propilenglicol y constituyendo un líquido transparente de elevado pH (8,1) y gran osmolaridad, por lo cual suele diluirse con suero salino o glucosado a 1mg/ml.

Las dosis de administración es de 0,2 a 0,6 mg/kg intravenosos en bolo para inducción y presenta una relación directa y lineal entre la dosis administrada en el bolo de inducción y el tiempo de duración del efecto hipnótico que es de 100 segundos por cada 0,1mg/kg (253) .

En nuestro estudio utilizamos la dosis habitual de 0,3 mg/kg (250). También se puede administrar en infusión continua a un ritmo de 10 mcg/kg/min, aunque hoy en día es poco frecuente por las razones antes expuestas. Se une relativamente poco a proteínas, 45-75%, y fundamentalmente a albúmina.

Puede interactuar de forma importante con algunos de los fármacos habitualmente utilizados en anestesia prolongando, por ejemplo, el efecto de la succinilcolina al ser un inhibidor selectivo de la actividad de la pseudocolinesterasa. Por otro lado, el fentanilo y la morfina aumentan los niveles plasmáticos y alargan la semivida de eliminación del etomidato por reducción del aclaramiento plasmático, del volumen de distribución y del flujo sanguíneo hepático.

5.4.1.2.2. METABOLISMO.

EL Etomidato sufre metabolismo hepático por N-desalquilación y, sobre todo por hidrólisis gracias a las esterasas hepáticas dando lugar a un ácido carboxílico inactivo que es su principal metabolito. La extracción hepática es elevada con un coeficiente de 0,8 y una tasa de extracción hepática de 0,5 +/- 0,9. El aclaramiento plasmático depende absolutamente del elevado aclaramiento hepático (18 a 25 ml/kg/min), y en consecuencia de la perfusión del hígado. La insuficiencia hepática y los pacientes con cirrosis ven aumentada la vida media de eliminación por disminución del aclaramiento hepático y consecuentemente plasmático y por aumento del volumen de distribución; sin embargo, tras un bolo único no se alterará excesivamente el tiempo de efecto hipnótico ya que dependerá ante todo de la redistribución.

La eliminación del etomidato se realiza fundamentalmente por la excreción de los metabolitos como el ácido carboxílico vía urinaria en un 80-85% y por vía biliar en un 13%. El 2% se elimina sin alteraciones (254) .

5.4.1.2.3. FARMACOCINÉTICA.

Tras administrar un bolo inicial, el Etomidato sigue una cinética plasmática acorde con un sistema tricompartmental abierto y un descenso triexponencial de las concentraciones plasmáticas (255) .que en la práctica presenta un comportamiento similar al modelo bicompartimental. Primero se distribuye de forma casi inmediata al compartimento central formado por el cerebro y la sangre con una semivida de distribución inicial de 2-3 minutos, pasando en una segunda fase a un compartimento periférico formado por los tejidos bien irrigados. Esta redistribución al compartimento periférico supone una segunda

fase de disminución de los niveles plasmáticos y se corresponde a una semivida de redistribución de 20-30 minutos. La fase final de eliminación es simultánea a la redistribución al tercer compartimento profundo y equilibrio final y corresponde a la semivida de eliminación de 2,9 a 5,3 horas (255).

Como hemos señalado previamente, el mecanismo por el cual descienden los niveles plasmáticos hasta hacer desaparecer el efecto hipnótico es fundamentalmente la redistribución y no el metabolismo. Las concentraciones eficaces de Etomidato en plasma van de 0,5 mg/ml en que se alcanza la profundidad adecuada para una anestesia quirúrgica a 0,2 mg/ml en que el paciente comienza a despertarse totalmente .

La gran liposolubilidad del Etomidato y su pequeña fracción ionizada suponen un gran volumen total de distribución y un rápido paso a través de las barreras placentarias y hematoencefálicas. En sangre, la mayor parte se encuentra unida a proteínas plasmáticas, fundamentalmente albúmina como hemos visto y sólo un 2,5% se une a gammaglobulinas. Una gran parte del Etomidato es también captada por los hematíes, de forma que la fracción libre sólo constituye el 14%. Esta fracción libre podría aumentar y los efectos farmacológicos también, en aquellos casos en que disminuyan de forma importante las proteínas plasmáticas.

Aunque poco frecuente, este fármaco también se administra en perfusión continua tras un bolo inicial de 0,3 mg/kg.

Por debajo de dos horas de infusión, la curva es similar a la observada tras la administración de un bolo único, comportándose en la práctica como un modelo bicompartimental; pero si la perfusión se prolonga, se llena el tercer compartimento profundo y el tiempo necesario para la educación también se prolonga.

5.4.1.2.4. MECANISMO DE ACCIÓN.

El mecanismo de acción del Etomidato en el Sistema nervioso central no se conoce en su totalidad pero parece claro que está en relación prácticamente exclusiva con el sistema GABAérgico, aumentando el efecto inhibitorio ya que comparte antagonistas con el GABA (256) .

Etomidato tiene un efecto inhibitorio muy potente, mayor incluso que los barbitúricos, ya que actúa sobre el receptor GABA-A de forma similar al GABA endógeno teniendo especial afinidad por las subunidades $\beta 2$ y $\beta 3$ a diferencia de otros inductores en los que la subunidad α es más importante (257) .

Los receptores que contienen la subunidad $\beta 1$ son mucho menos sensibles a la modulación inducida por el Etomidato. Esta diferente sensibilidad a la modulación inducida por Etomidato parece estar relacionada con los aminoácidos presentes en los dominios M de las subunidades β , de forma que algunas mutaciones podrían hacer que los receptores GABA-A fueran insensibles al Etomidato (258) .

El Etomidato a altas concentraciones plasmáticas es capaz de aumentar la corriente de cloro a través del ionóforo en ausencia de GABA, de forma GABA mimética o por agonismo alostérico, aunque a las dosis y concentraciones habituales potencia el efecto del GABA y la respuesta del receptor sin modificar la corriente máxima (259) , de tal forma que a las concentraciones que se alcanzan en clínica de forma habitual se consiguen activar los receptores GABA-A por niveles mas bajos de GABA de las que serían necesarios en ausencia de Etomidato (260-261) .

También parece tener importancia la presencia de la subunidad $\gamma 2$ para prolongar esta corriente en el tiempo.

El Etomidato tiene un particular efecto selectivo sobre las corrientes miniatura inhibitorias postsinápticas aumentando su amplitud y duración, reduciendo la frecuencia de respuesta de los circuitos neuronales al prolongar esta inhibición postsinnáptica.

Algunos autores sugieren que la actividad del Etomidato sobre los receptores GABA-A extrasinápticos podría incidir mas en su actividad hipnótica que la influencia sobre las corrientes iónicas sinápticas (262).

5.4.1.2.5. FARMACODINÁMICA.

Sistema Nervioso Central: El Etomidato produce hipnosis de forma casi inmediata tras una única dosis de 0,3 mg/kg por su acción sobre el Sistema nervioso central, precisando sólo el tiempo necesario para la circulación brazo-

cerebro que es de 10 a 30 segundos, similar a otros inductores como Tiopental, Metohexital o Propofol (253, 263) . A pesar de algunos datos contradictorios, se acepta que el etomidato no posee capacidad analgésica.

La dosis de inducción habitualmente utilizada de 0,3 mg/kg, también administrada por nosotros, es equivalente a 2,5 mg de Propofol o 4 mg/kg de Tiopental y, como hemos señalado anteriormente, las concentraciones plasmáticas para asegurar una adecuada profundidad hipnótica serán superiores a 0,5 mcg/ml mientras que por debajo de 0,2 mcg/ml el paciente puede despertarse espontáneamente.

Sobre el EEG, el Etomidato produce una reducción de la frecuencia del registro dosis-dependiente con un aumento de la amplitud de las ondas alfa seguidas de salvas de ondas beta, delta y theta, pero a diferencia del Tiopental, no se acompaña de periodos isoeléctricos salvo a dosis altas y no aparecen ondas beta inicialmente (264) ; a niveles mayores de profundidad predominarán las ondas delta.

A las dosis habitualmente utilizadas es capaz de disminuir el consumo metabólico de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral, pero gracias a la estabilidad hemodinámica que proporciona y al mantenimiento de la presión arterial media, la presión de perfusión cerebral se mantiene, por lo cual presenta un perfil cerebro-protector que puede ser utilizado en muchos pacientes en que sea necesario optimizar la relación aporte-demanda de oxígeno cerebral (265-266) .

Este efecto es aún más importante a dosis más altas , pues produce un marcado descenso de la PIC, con un mantenimiento simultáneo, no sólo de la presión arterial media sino también de la reactividad vascular cerebral.

El etomidato parece tener efectos anticonvulsivantes en animales, pero en algunos pacientes se ha objetivado estimulación de la actividad paroxística electroencefalográfica de focos epileptógenos, desaconsejando su uso en pacientes que padezcan epilepsia (267) .

La administración de este inductor se asocia a la aparición de mioclonias hasta en un 80% de casos en algunos estudios (268) . Parece ser que estas mioclonias no están asociadas a actividad epileptiforme procedente de algún

foco sino a desinhibición subcortical y troncoencefálica (266-268) que provoca respuestas neuromusculares espontáneas desencadenadas, sobre todo , con estímulos periféricos. Los movimientos mioclónicos pueden evitarse administrando relajantes neuromusculares o con fármacos que los atenúen como Ketamina, benzodiacepinas, opioides o magnesio.

Sistema Cardiovascular: El Etomidato posee un óptimo perfil diferencial para la inducción anestésica de pacientes con compromiso cardiovascular por las escasas variaciones hemodinámicas que ocasiona. A dosis de 0,3 mg/kg, habitualmente utilizadas para la inducción , no se observan variaciones en la Presión arterial media, presiones en arteria pulmonar, presión venosa central ni en resistencias vasculares sistémicas; tampoco afecta a la función cardíaca, manteniendo la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y el índice cardíaco (269) .

La estabilidad en el gasto cardíaco aportada por el etomidato durante la inducción podría deberse entre otras causas, a la ausencia de acción sobre el sistema vascular que evita una respuesta de los barorreceptores. Este interesante rasgo es también observado en pacientes con valvulopatías o cardiopatía isquémica en los que las pequeñas modificaciones de los parámetros hemodinámicos tras administrar Etomidato, se acompañan de un mantenimiento de la relación aporte-demanda de oxígeno por parte del miocardio gracias a producir un cierto grado de vasodilatación coronaria (269-270) . Todo ello lo convierte en un fármaco ideal para la inducción en pacientes críticos, aunque la ausencia de efecto analgésico hace necesaria la asociación con algún potente opioide como fentanilo para atenuar la respuesta refleja a la intubación endotraqueal y esta asociación puede causar bradicardia moderada. En cualquier caso, estas pequeñas variaciones no se asocian a hipotensión.

Para observar variaciones apreciables, aunque inferiores al 50% de las que producen otros inductores, es necesario administrar un bolo de, al menos 0,45 mg/kg intravenoso (270-271) .

Otros órganos y sistemas:

Sistema Endocrino: El efecto secundario mas significativo del Etomidato es, sin duda la inhibición de la síntesis de cortisol. Esta inhibición es conocida desde hace décadas e inicialmente se asoció de forma exclusiva a la infusión continua en pacientes críticos (248,272) . Posteriormente se han publicado trabajos y revisiones que consideran la posibilidad de que la supresión adrenocortical también sea relevante tras la administración de un bolo único de inducción.

Esta supresión podría aumentar la mortalidad de los pacientes críticos en los que se utiliza este fármaco en la inducción de secuencia rápida, particularmente en pacientes sépticos (273) . Sin embargo, estudios posteriores parecen concluir que una sola dosis no es capaz de hacer descender los niveles de cortisol de forma que el riesgo sea clínicamente relevante (274-276) .

Esta supresión de la síntesis de cortisol se debe a una inhibición reversible y dosis-dependiente de las enzimas 17α -hidroxilasa y sobre todo 11β -hidroxilasa que ocasiona un aumento de los niveles de 11-desoxicortisol y 17-hidroxiprogesterona así como de ACTH.

Además de la síntesis de glucocorticoides, también está afectada la producción de mineralocorticoides, aumentando los niveles de intermediarios (248) .

Sistema respiratorio y ventilación: La administración de Etomidato produce una disminución del volumen corriente compensada por un aumento de la frecuencia respiratoria.

A dosis mas altas de las utilizadas habitualmente en la inducción, la frecuencia no compensa la disminución del volumen corriente produciéndose hipoventilación. Su efecto es menor que con otros inductores y, aunque disminuida, mantiene la respuesta al CO_2 . No produce liberación de histamina por lo que no aumenta el riesgo de broncoconstricción.

5.4.1.3. PROPOFOL.

El Propofol es un anestésico intravenoso que ha conseguido desplazar a los barbitúricos como inductores, siendo hoy en día el más utilizado en clínica. Es un alquifenol presentado en infusión lipídica de fácil administración intravenosa inmediata puesto que no precisa dilución previa como el tiopental. Es un fármaco, que además permite realizar una anestesia intravenosa total administrándolo en infusión continua (TIVA) y que gracias a las modernas bombas de infusión, puede ajustarse ésta para alcanzar unas adecuadas concentraciones plasmáticas mediante sistema TCI.

El rápido aclaramiento plasmático del Propofol permite que la recuperación sea muy rápida aún después de largas infusiones. También muestra utilidad para el tratamiento de náuseas y vómitos gracias a su potente efecto antiemético.

Descubierto en 1973 por James Glen, los primeros trabajos publicados del 2,6-diisopropilfenol utilizado como inductor anestésico datan de 1977 (250,277) y fueron posteriores al descubrimiento de la capacidad hipnótica del grupo fenol en animales unos años antes (278) .

Desgraciadamente, las reacciones anafilácticas asociadas al Cremofor utilizado como disolvente, obligaron a una nueva presentación en forma de emulsión lipídica en 1983; a partir de entonces el papel del propofol como inductor en anestesia general y como fármaco preeminente en sedación ha sido estelar.

5.4.1.3.1. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS:

Como hemos señalado, el Propofol, 2-6 diisopropilfenol (Fig 41), un alquifenol insoluble en agua con un peso molecular de 178, un pH de 7 y un pKa de 11. Todos los alquifenoles son aceites a temperatura ambiente y el propofol sin diluir es un líquido amarillento muy lipófilo y muy poco soluble en agua. La emulsión lipídica con triglicéridos de cadena larga en que se comercializa el

propofol tras los problemas iniciales con el Cremofor utilizado en los años setenta, está basada en aceite de soja que constituye el 10% y también contiene glicerol, hidróxido sódico y fosfátidos de huevo como emulsionantes. El fármaco está diluido en una concentración del 1% o el 2%. Para evitar el crecimiento bacteriano favorecido por la lecitina de huevo, en algunas formulaciones se añaden edetato disódico, derivado del quelante EDTA o benzoatos. Es por esta predisposición a la contaminación bacteriana que se recomienda su uso en el más breve espacio de tiempo posible una vez abierta la ampolla.

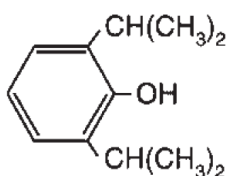


FIG 41: Estructura química del Propofol

Debe ser almacenado en lugar fresco y es estable entre 2 y 25°C , también es fotoresistente por lo que las ampollas y viales son transparentes mostrando la emulsión que tiene un aspecto lechoso de color blanco opaco debido a las pequeñas gotas lipídicas en suspensión y es viscosa, pudiendo diluirse en suero glucosado al 5% si fuera necesario.

Es posible que en un futuro próximo se comercialicen otras formulaciones del propofol como el fospropofol que es un profármaco del propofol hidrosoluble y metilfosforilado, particularmente útil para sedación.

5.4.1.3.2. METABOLISMO:

El Propofol sufre metabolismo hepático mediante glucuroconjugación y sulfoconjugación para dar lugar a productos de degradación hidrosolubles que son excretados por vía urinaria (278-279) .

Los pulmones tienen importancia como filtro, captando y eliminando una importante proporción del fármaco tras la administración de propofol tanto en infusión continua como en bolo para inducción, produciendo además algunos metabolitos inactivos como el 2,6 diisopropil-1,4 quinol.

En el hígado, el Propofol puede inhibir la actividad enzimática del citocromo P450. Casi el 90% del Propofol administrado sigue esta vía metabólica, eliminándose únicamente el 1% sin metabolizar. También se elimina una pequeña proporción por las heces.

Parece ser que las enzimas microsomales presentes en el intestino delgado y sobre todo en el tejido renal, pueden tener gran importancia en el metabolismo del Propofol bajo ciertas circunstancias, dando lugar a reacciones de glucuroconjugación del Propofol y explicando que el aclaramiento metabólico sea superior al flujo sanguíneo hepático. Se calcula que el metabolismo del Propofol distribuido por órganos, sería del 60-70% hepático, 30% renal y el 10% aproximadamente tendría lugar en intestino delgado y pulmones (280) .

5.4.1.3.3. FARMACOCINÉTICA.

La farmacocinética del Propofol sigue un modelo tricompartmental, de modo que aunque su efecto clínico desaparece rápidamente, existe una distribución a un compartimento profundo mal vascularizado que justifica la semivida de eliminación bastante prolongada (4 a 24 horas) y que se compensa con un aclaramiento plasmático muy elevado (1,5 a 2,2 l/min) y una semivida de distribución inicial rápida de uno a ocho minutos (281) ; esto hace que a pesar

de la existencia del tercer compartimento, el despertar sea rápido incluso tras infusiones de larga duración.

Es, como se ha señalado, un fármaco muy lipofílico, y por tanto, con un volumen de distribución muy grande.

Tras la administración de un bolo intravenoso, las concentraciones plasmáticas del mismo disminuyen rápidamente debido a la distribución hacia los compartimentos formados por los tejidos periféricos bien perfundidos y posteriormente a la eliminación tras su metabolismo. Las vidas medias del Propofol tras administración de un bolo son:

- $t_{1/2\alpha}$: 2-4 minutos (vida media rápida de distribución).
- $t_{1/2\beta}$: 30-60 minutos (vida media lenta de distribución).
- $t_{1/2\gamma}$: 4-7 horas (vida media de eliminación).

La rápida recuperación de las funciones cognitivas y habilidades, así como la sensación de bienestar tras la educación anestésica es una característica del Propofol.

Se une fuertemente a proteínas 97-98%, sobre todo a la albúmina y también se une a los eritrocitos.

El volumen del compartimento central se calcula entre 15-20 litros y el volumen de distribución en estado de equilibrio de 150 a 700 litros. El volumen de distribución es algo mayor en mujeres y sobre todo en niños, en los que llega a ser un 50% superior a los adultos; esto coincide con un aclaramiento un 25% mas alto que los adultos que implica la necesidad de utilizar dosis mas altas en la inducción. El efecto contrario se observa en ancianos, con un volumen de distribución menor y un aclaramiento plasmático mas lento precisando dosis menores de propofol (282) .

Aunque se produce inconsciencia entre 20 segundos y un minuto de la administración de Propofol, se observa un fenómeno de histéresis que ocasiona un retraso en alcanzar un equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y cerebrales, que se observa sobre todo al iniciar una infusión continua.

5.4.1.3.4. MECANISMO DE ACCIÓN.

El Propofol actúa de forma muy predominante sobre los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) a distinto nivel de las benzodiazepinas favoreciendo la conductancia del cloro con la consiguiente hiperpolarización y potenciación de la transmisión inhibitoria. Se une a las subunidades $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$ del receptor GABA A y también a las α y $\gamma 2$ (282-283)

Actúa también de forma inespecífica sobre las membranas lipídicas celulares y sobre los canales del Calcio de forma similar al Tiopental. Es un inhibidor de la transmisión glutamatérgica modulando la corriente de sodio ligada a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

A nivel medular, en el asta dorsal, además de actuar sobre los receptores GABA A, es antagonista de los receptores de glicina, lo que podría explicar las mioclonias que se observan en ocasiones tras su administración (284,290). Podría actuar también sobre el sistema endo-cannabinoide y dopaminérgico .

5.4.1.3.5. FARMACODINÁMICA.

Sistema Nervioso Central: La acción mas significativa del Propofol sobre el SNC se refleja en su capacidad como fármaco hipnótico. Ocasiona pérdida de conciencia y depresión del SNC, de forma que a concentraciones de 0,5 a 2 mcg/ml produce sedación dosis-dependiente para llegar a la anestesia quirúrgica con concentraciones plasmáticas de 3 mcg/ml. Posee capacidad para producir amnesia a concentraciones superiores a 1mcg/ml y también tiene efecto euforizante con sensación de bienestar. No causa analgesia ni hiperalgesia. Entre los efectos subcorticales hay que destacar las propiedades antieméticas y anticonvulsivantes que se manifiestan a dosis menores que las necesarias para producir hipnosis.

El Propofol produce hipnosis apta para la intubación endotraqueal tras la administración intravenosa de una dosis de inducción de 2-2,5 mg/kg, dentro del tiempo de circulación brazo-cerebro con una latencia de 30-40 segundos y un efecto máximo a los 90-100 segundos. La duración del efecto tras esta dosis es de 3-10 minutos, aunque depende de varios factores, entre ellos la edad, siendo más larga en ancianos. Posteriormente, la recuperación es muy rápida gracias a la veloz distribución y cuando la concentración es menor del 50%, se produce el despertar. Cuando se administran dosis mas bajas de Propofol, se produce amnesia y sedación dosis-dependiente.

Este potencial hipnótico se debe, sobre todo, a la acción sobre los receptores GABA A en hipocampo y corteza prefrontal. Su acción sobre los receptores NMDA y α_2 también influye sobre sus propiedades sedantes. La sensación de bienestar que se observa muy frecuentemente tras la administración de este fármaco parece deberse al aumento de Dopamina en el núcleo accumbens, y podría tener también relación con su acción sobre el sistema endocannabinoide (286) . La acción sobre los receptores GABA A, también es responsable del efecto antiemético al aumentar los niveles de serotonina en el área postrema (287) .El Propofol es capaz de reducir la incidencia de nauseas y vómitos postoperatorios entre el 45 y el 75%.

Sobre el EEG, el Propofol tiene efectos similares a los de otros inductores y tras la dosis inicial se produce un aumento del ritmo rápido con predominio de ondas alfa que se sigue de un enlentecimiento y predominio de frecuencias gamma y theta (250). A dosis mas altas aparecen periodos de salvas-supresión que preceden al silencio eléctrico. De forma paralela, disminuyen los valores de BIS y Entropía de forma dosis dependiente, mateniendo los potenciales evocados troncoencefálicos (288) .

El propofol tiene un cierto efecto proconvulsivante habiéndolo llegado a relacionarse con crisis de gran mal (289) .

En general, lo más frecuente es la aparición de mioclonias que pueden observarse sobre todo tras la inducción y en pacientes jóvenes; esta acción

epileptógena podría deberse a su acción antagonista en los receptores de Glicina y a su acción inhibitoria subcortical. Mucho más importantes son los efectos anticonvulsivantes que se observan a dosis hipnóticas y que hacen del Propofol un fármaco útil en el tratamiento de crisis convulsivas resistentes a otros tratamientos.

Otros efectos secundarios del Propofol que son utilizados en la práctica clínica son su efecto antimigrañoso y antiprurítico a dosis subhipnóticas.

Disminuye la presión intracraneal (PIC) y el consumo metabólico de oxígeno cerebral (CMRO₂), con una respuesta al CO₂ conservada; pero ocasiona una disminución global importante del flujo sanguíneo cerebral por lo que no está particularmente indicado en pacientes con lesión cerebral traumática o vascular (250). Aún así, parece que tiene cierto efecto neuroprotector al minimizar las variaciones iónicas y del ATP presentes en las lesiones secundarias y terciarias y al efecto antioxidante del propofol que es capaz de secuestrar radicales superóxido y superoxinitrito produciendo radicales fenóxido estables y reduciendo los niveles de glutathione (290).

Sistema Cardiovascular: Tras una dosis de inducción de 2-2,5 mg/kg, el Propofol produce una marcada hipotensión que puede llegar a una caída del 40 % en las presiones sistólicas, diastólicas y medias, causada tanto por una disminución de las resistencias vasculares periféricas como de la contractilidad al disminuir el efecto inotrópico dependiente de los receptores α por la disminución de los niveles de Calcio intracelular causada por la inhibición del su transporte a través del sarcolema (291) .

La vasodilatación periférica se debe a disminución de la actividad simpática, a la alteración en la entrada de Calcio, al aumento de Óxido Nítrico y a la disminución simultánea de la actividad de la prostaciclina en el endotelio (292) y se mantiene mientras dure la infusión de Propofol aunque en menor medida que tras la administración de un bolo. Paralelamente a la caída de las resistencias periféricas, se produce una disminución de las resistencias

vasculares pulmonares (RVP) aumentando el volumen de capacitancia. Esta depresión cardiovascular es mas pronunciada que la observada con Tiopental (293) . Además puede producir una disminución moderada de la frecuencia cardiaca que se mantiene a pesar de la caída en la tensión arterial debido a la inhibición del baroreflejo que ocasionaría taquicardia compensadora.

Estos efectos son dosis-dependientes y concentración plasmática-dependientes, son mas marcados tras la administración simultánea de opioides y su efecto hemodinámico máximo aparece cinco minutos tras la administración del bolo intravenoso. Aunque se produce una disminución en la perfusión coronaria, también disminuye el consumo de oxígeno miocárdico, pudiendo tener efecto cardioprotector global.

Otros órganos y sistemas:

Sistema respiratorio y ventilación: El Propofol produce efectos similares al Tiopental sobre el sistema respiratorio, aunque se produce apnea en mayor proporción de pacientes (hasta en un 25-30%); esta apnea será mas duradera cuando se administra un opioide junto al Propofol o cuando éste se administra a altas dosis o en bolo intravenoso muy rápido. Los niños menores de tres años son mas sensibles a la depresión del centro respiratorio causada por Propofol.

A dosis mínimas produce aumento del volumen tidal y de la frecuencia respiratoria, pero a medida que aumenta el ritmo de infusión, se produce una marcada disminución del volumen corriente de hasta un 40% manteniendo la frecuencia respiratoria elevada; esta depresión respiratoria también se vé influida por la inhibición de la respuesta respiratoria al CO₂ y a la hipoxia (294)

.

Aunque el Propofol no tiene efecto directo sobre la musculatura estriada ni lisa y su administración no se refleja en el electromiograma, produce cierto grado de broncodilatación por inhibición del tono vagal, sobre todo en pacientes con bronconeumopatía crónica y también es capaz de inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Produce una importante disminución de los reflejos faringo-laríngicos, permitiendo la inserción de dispositivos supraglóticos e incluso de

intubación endotraqueal sin relajantes neuromusculares mejor que cualquier otro inductor a dosis habituales.

Sistema inmune: Aunque la administración de Propofol no libera histamina, se han descrito reacciones alérgicas tanto al fármaco como a los componentes de la emulsión lipídica relacionados con la soja y el huevo. También produce inhibición de la quimiotaxis de los polimorfonucleares, lo que unido a la disminución de la fagocitosis de algunos gérmenes como *Staphilococo Aureus* y *Escherichia Coli*, puede favorecer algunos cuadros sépticos que se han asociado a infusiones de Propofol en pacientes críticos (250).

6. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

En ningún caso, ha sido publicado un estudio de la profundidad hipnótica reflejada en registros simultáneos de dos sistemas validados de EEG computerizado como son el BIS espectral y la Entropía de estado durante la inducción con propofol, tiopental y etómidato, que pudiera ofrecer datos realmente comparables entre los tres inductores y entre ambas monitorizaciones. La posibilidad de observar simultáneamente ambos dispositivos en un sólo monitor, y sobre todo de registrar segundo a segundo la evolución simultánea de ambas señales mediante un programa informático y un ordenador conectado en serie a ese monitor han sido determinantes para decidirnos a emprender este trabajo. Este estudio puede reflejar la adecuación de la profundidad hipnótica alcanzada con estos tres fármacos durante la inducción anestésica y la validez de los registros de BIS espectral y Entropía de estado como guía fiel de esta adecuación, al compararlos ambos registros entre sí y también con los cambios hemodinámicos que tradicionalmente se han utilizado como reflejo de las variaciones sufridas en esta profundidad hipnótica.

Los fármacos más frecuentemente utilizados como inductores anestésicos intravenosos son : Propofol, Tiopental sódico y Etomidato. Estos tres fármacos son utilizados indistintamente en los pacientes no comprometidos ya que su mecanismo de acción y la farmacocinética de los mismos, administrados en bolo intravenoso y a las dosis habituales, es similar y su utilización clínica, por tanto, también lo es (263-264,293-299) .

Teniendo en cuenta que la profundidad hipnótica alcanzada con los tres inductores parece ser equivalente según la literatura (300-304) , sería de extraordinaria importancia contar con los datos aportados por una doble monitorización basada en EEG (bis espectral y entropía) que corroborara que la profundidad hipnótica alcanzada con cada uno de los fármacos en particular, administrado a las dosis habituales en la práctica clínica, es la adecuada en

grado y tiempo ,ya que la infusión intravenosa en bolo único es habitualmente el único aporte hipnótico hasta que el paciente reúne condiciones óptimas de intubación.

Basándonos en estudios previos (300,305-310), podemos considerar que la evolución de los registros de BIS y SE deberían ser concordantes y presentar una correlación adecuada, particularmente en el proceso de inducción anestésica (300-303,307), constituyendo una guía igualmente fiable durante este proceso de inducción.

Por lo tanto su uso ofrece datos similares y teóricamente superponibles, como han demostrado las comparativas entre ambos monitores (300,305-307, 308-310)

Al utilizar una señal biológica compleja como el EEG computerizado que ha mostrado ser sensible a los efectos de los fármacos empleados como inductores, y además ha sido empleado para monitorizar los efectos centrales de estos fármacos (311-312) , se puede valorar la profundidad hipnótica durante el proceso de inducción, utilizando y comparando simultáneamente el método clásico basado en la observación de las respuestas clínicas indirectas como las variaciones hemodinámicas que se producen simultáneamente a los cambios sufridos en el nivel de profundidad hipnótica ; de ello se podría obtener una aportación interesante que constatare si en la práctica habitual realizamos una adecuada titulación de estos fármacos inductores, o si en algunos casos, estamos sobre o infradosificando los mismos con el consiguiente riesgo añadido en esta fase absolutamente crítica del acto anestésico. Tanto Propofol como Tiopental pueden ocasionar un grado variable de hipotensión y disminución del gasto cardíaco; este efecto es poco importante si la administración se realiza de forma lenta y en las dosis adecuadas (238,270,293, 298,313-322) . La elevación de la frecuencia cardíaca y particularmente de la Tensión arterial no debe ser un fenómeno esperable tras la administración de ninguno de estos fármacos (238,293,313-321) , y su

aparición puede interpretarse como respuesta a estímulos nociceptivos o a superficialización del nivel de conciencia.

Sabemos que el EEG es sensible a la respuesta que ejercen sobre el cerebro estos fármacos administrados como inductores, y que ha sido empleado para monitorizar sus efectos centrales (311-312, 323-332) y que aunque el procesamiento del EEG es completamente distinto en ambos dispositivos; su escala numérica, los valores mostrados, el intervalo considerado óptimo (164,325,333) y la interpretación de estos valores numéricos es similar en los dos monitores (300-302,305-306, 334-336) .

Aunque existen numerosos estudios que demuestran la eficacia tanto del BIS como de la entropía para la monitorización electroencefalográfica de la profundidad hipnótica alcanzada con el propofol como agente inductor y de mantenimiento, así como con fármacos inhalatorios como el sevoflurano, (31-38) existen muy pocos datos con respecto a la eficacia de ambos tipos de monitorización simultánea durante la inducción con tiopental y los datos con etomidato (28, 38-39) son muy escasos y, en algunos casos contradictorios .

6.2. HIPÓTESIS.

- El comportamiento de los registros de BIS espectral es similar tras la administración de Propofol, Tiopental o Etomidato a las dosis habitualmente utilizadas en clínica para la inducción anestésica.
- El comportamiento de los registros de Entropía de estado es similar tras la administración de Propofol, Tiopental o Etomidato a las dosis habitualmente utilizadas en clínica para la inducción anestésica.
- El comportamiento de los registros de BIS espectral es similar al de Entropía de Estado tras la administración de Propofol, Tiopental o Etomidato a las dosis habitualmente utilizadas en clínica para la inducción anestésica.
- Tanto el registro de BIS espectral como el de Entropía de Estado son guías útiles durante el proceso de inducción con estos tres fármacos y sirven para prevenir posibles situaciones de superficialización indeseada previas a la intubación endotraqueal.

6.3. OBJETIVOS.

6.3.1. Objetivo principal.

- Determinar la profundidad hipnótica expresada en valores de BIS espectral y entropía de estado (SE), alcanzados tras la administración de cada uno de los inductores administrados (tiopental, propofol y etomidato) por vía intravenosa, siguiendo el protocolo previamente establecido y a las dosis utilizadas en la práctica clínica habitual.

6.3.2.- Objetivos secundarios.

- Determinar si la profundidad hipnótica expresada en valores de BIS espectral y entropía de estado (SE), alcanzados tras la administración de cada uno de los inductores (tiopental, propofol y etomidato), se mantiene el tiempo necesario para conseguir condiciones óptimas para iniciar las maniobras de intubación. Estas condiciones vendrán dadas por la monitorización de la relajación neuromuscular mediante el sistema de tren de cuatro (TOF) del neuroestimulador.
- Comprobar la concordancia y/o correlación entre los valores mínimos de BIS espectral y entropía de estado (SE) alcanzados en la inducción anestésica realizada con tiopental, propofol o etomidato.
- Determinar si los índices numéricos de BIS espectral y entropía de estado, así como sus variaciones en

el tiempo, son concordantes durante el proceso de inducción independientemente del fármaco utilizado como inductor, siempre que éste sea propofol, tiopental o etomidato.

- Interpretar las causas de suspensión de los registros como expresión de la adecuación anestésica durante la inducción con tiopental, propofol y etomidato. Esto implica que la interrupción de los registros se produce por una elevación de los índices de BIS y entropía tras alcanzar los valores mínimos, manteniéndose los parámetros hemodinámicos similares a los previos a la inducción, reflejando indirectamente una adecuada evolución de la profundidad hipnótica y un fiel reflejo de la misma en la monitorización utilizada.
- Comprobar que los parámetros hemodinámicos , utilizados hasta la actualidad como expresión indirecta de la profundidad hipnótica, no muestran signos de superficialización mientras de forma simultánea, las cifras de BIS y entropía se mantienen en niveles correspondientes a una profundidad hipnótica adecuada.

7. PACIENTES Y MÉTODOS.

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

El trabajo consta de tres estudios transversales, cuyos resultados se recogieron de manera consecutiva en el tiempo y fueron analizados conjuntamente al finalizar el procesamiento de todos los datos correspondientes a los tres grupos. Estos grupos sólo se diferenciaban en el fármaco utilizado como inductor anestésico, por tanto fueron estudiados tres grupos de pacientes (“T”, “E” y “P”), en cada uno de los cuales se utilizó un inductor anestésico distinto (Tiopental, Etomidato y Propofol respectivamente), y en los que los datos se recogieron durante el proceso de inducción. Los tres grupos se sometieron al estudio de forma consecutiva.

.

En el estudio participaron dos investigadores colaboradores y un investigador principal. El investigador principal realizó todas las inducciones anestésicas de los tres grupos de forma consecutiva y los colaboradores tomaron los registros, entregando los datos al investigador principal tras finalizar la recogida en los tres grupos.

El investigador principal realizó el análisis y comparativa de los tres grupos sin saber qué inductor había sido utilizado en cada uno de ellos . Los datos no fueron analizados hasta haber sido recogidos los de todos los grupos. El protocolo de recogida de datos se realizó de manera exhaustiva para garantizar la reproducibilidad del estudio.

Durante la recogida de datos los grupos fueron denominados por los colaboradores con un color cuya relación con el fármaco utilizado era desconocida para el investigador principal que posteriormente los analizó; la relación establecida por el anestesiólogo que recogió los datos fué : grupo verde – grupo T, grupo negro – grupo P y grupo rojo – grupo E. La decodificación y asignación a cada grupo de la letra inicial correspondiente al

inductor utilizado en ese grupo se realiza una vez finalizado el análisis de los datos.

En primer lugar se recogieron los registros del grupo cuya inducción se realizó con Tiopental, posteriormente los inducidos con Propofol y finalmente aquellos a los que se administró Etomidato.

De los 150 pacientes que inicialmente cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión ni de retirada , fueron finalmente incluidos en el estudio 137 pacientes que se dividieron en los tres grupos citados que se denominaron “T”, “P” y “E” con 45, 47 y 45 pacientes respectivamente. Los trece pacientes que cumpliendo todas las condiciones no fueron finalmente incluidos presentaron durante el estudio defectos en el protocolo de recogida de datos debido a errores o dificultades imprevistas añadidas, fundamentalmente en el proceso de ventilación con mascarilla durante el registro, debiendo variar la técnica de manejo de la vía aérea e invalidando los datos recogidos debido al excesivo estímulo del paciente.

7.2. VARIABLES DEL ESTUDIO.

7.2.1.- Variables de resultado.

7.2.1.1. VARIABLE PRINCIPAL.

Profundidad anestésica durante la inducción con etomidato, propofol y tiopental obtenida mediante el registro analógico adimensional de los valores de BIS y Entropía desde el inicio de la infusión intravenosa del inductor hasta la intubación del paciente. El descenso en los valores de BIS espectral y Entropía de estado (SE), indica el momento en que el paciente pierde la capacidad de respuesta y la conexión con el medio, llegando a un valor mínimo que posteriormente se recupera hasta estabilizarse antes del inicio y durante la cirugía. Tras alcanzar el valor mínimo mencionado, si la curva durante el proceso de inducción anestésica cumple el patrón ideal esperado (ascenso hasta valores de SE y BIS mayores de 50 -ambos-), se detiene el registro electroencefalográfico; de lo contrario, el registro finalizará por una de las situaciones reflejadas en el apartado “**criterios de interrupción del registro**”.

7.2.1.2. VARIABLES SECUNDARIAS.

- Duración del registro .
- Clasificación de Michigan de la percepción intraoperatoria.

Parámetros hemodinámicos:

- Presión arterial media (PAM)
- Frecuencia cardíaca (FC)

7.2.2.- Variables independientes.

- Sociodemográficas.
 - Sexo.
 - Edad.
 - Riesgo anestésico (ASA).
 - Peso.
- Tipo de intervención quirúrgica.

7.3. POBLACIÓN EN ESTUDIO.

La población en estudio estuvo constituida por pacientes adscritos a la atención del Servicio Madrileño de Salud, subsidiarios de cirugía general o urológica e intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Todos ellos precisaron anestesia general y otorgaron libremente su consentimiento informado por escrito (Anexo 4). Estos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente entre los meses de Enero de 2012 y Diciembre de 2013.

Todos los pacientes fueron mayores de 25 años y menores de 70 años, de ambos sexos y habían sido clasificados en la consulta preanestésica previa, en relación a su riesgo anestésico dentro de los grupos I , II ó III de la American Society of Anesthesiology (ASA).

7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Como hemos señalado al definir el tamaño muestral y la población a estudio, los criterios de inclusión engloban básicamente a pacientes con edades comprendidas entre 25 y 70 años que son sometidos a anestesia general para intervenciones de cirugía general o urología. Estos pacientes deben cumplir todas las condiciones siguientes:

- Pacientes clasificados por un anestesiólogo no participante en el estudio, en la consulta preanestésica previa como pertenecientes a las clases I, II o III de la clasificación ASA, en base a su riesgo anestésico.
- Pacientes pertenecientes a ambos sexos, indistintamente.

- Pacientes integrados en un rango de edad comprendido entre los veinticinco y los setenta años.
- Pacientes candidatos a cirugía electiva no urgente y que precisen anestesia general.
- Estar adecuadamente informados oralmente y por escrito acerca del estudio.
- Aceptación voluntaria del paciente a colaborar en el estudio clínico, habiéndose obtenido su consentimiento por escrito y pudiendo revocar el mismo durante y posteriormente al estudio.
- No presentar ninguno de los criterios de exclusión.

7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se consideraron como criterios de exclusión los habituales en otros estudios similares y se añadieron otros que fueron definidos como “aquellos que presumiblemente fueran capaces de afectar a los dos tipos de parámetros monitorizados (hemodinámicos y derivados del electroencefalograma procesado)”:

- Influencia sobre la monitorización hemodinámica, como podría ser la presencia en los antecedentes personales de hipertensión arterial o tratamiento con betabloqueantes por ejemplo.
- Influencia sobre la monitorización de la hipnosis, como el uso de psicofármacos o el padecimiento de patología psiquiátrica.

Los puntos concretos que se manejaron referentes a los criterios de exclusión fueron:

- Padecer alergia o hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos utilizados o a algún producto que pudiera originar reacciones cruzadas con cualquiera de ellos.
- Enfermedad cardiovascular conocida , precise o no tratamiento farmacológico (valvulopatías, alteraciones de la función miocárdica por cardiopatía isquémica, miocardiopatías, arritmias auriculares o ventriculares, hipertensión arterial de cualquier origen, etc.).

- Tratamiento con betabloqueantes, sea éste profiláctico o preventivo de patología cardíaca o extracardíaca , (incluye el uso de betabloqueantes tópicos para el tratamiento del glaucoma).
- Uso de alfa-bloqueantes para el tratamiento de patologías como la hipertrofia benigna de próstata.
- Padecer alguna enfermedad psiquiátrica, condición o trastorno que precise tratamiento con psicofármacos.
- Exigencia de no administración de benzodiacepinas en las cuarenta y ocho horas previas a la intervención.
- Alteración de la función tiroidea.
- Alteración de la función renal o hepática que pudiera alterar la farmacocinética de los inductores.
- Renuncia a la firma del consentimiento informado, no otorgando por tanto, autorización para participar en el estudio.
- Presentar criterios o historia previa de posible intubación dificultosa.
- No reunir alguno de los criterios de inclusión.

7.6. CRITERIOS DE RETIRADA.

Serán retirados del estudio aunque hubieran cumplido previamente los criterios de inclusión y se hubieran recogido los datos y el registro durante la inducción todos los pacientes que:

- Habiendo dado su consentimiento, cambiaran posteriormente de opinión y decidieran no participar en el estudio.
- Aquellos pacientes que por cambios en su estado general o por hallazgos en el preoperatorio, precisaran de una técnica de inducción anestésica diferente a la detallada en el protocolo.
- Aquellos pacientes en los que tras la monitorización inicial en el quirófano, y al presentar parámetros anormales no previstos, se consideró desaconsejable el protocolo de inducción previsto en el estudio.
- Aquellos pacientes en los que, una vez transcurridos **ciento ochenta segundos** tras el inicio de la infusión del fármaco inductor, o ciento veinte tras finalizar la misma, no se alcanzaron valores de BIS y/o entropía inferiores a 50, lo que implicó la inmediata suspensión del registro. Esta suspensión se llevó a cabo para evitar hipotéticas situaciones de despertar intraoperatorio.

Los pacientes que presentaron esta situación fueron retirados en el momento del análisis estadístico tras la recogida global de datos; esta medida se tomó para evitar sesgos referentes a la duración del registro y a las cifras finales de BIS y entropía.

Si se hubiera considerado esta contingencia, (no descenso de valores por debajo de 50), únicamente como criterio de suspensión ignorando la necesidad de retirar estos pacientes del análisis de resultados; los valores finales, y sobre todos los mínimos de BIS y/o Entropía hubieran distorsionado los datos globales por ser inapropiadamente elevados y además la duración del registro hubiera sido en todos estos casos, de ciento ochenta segundos.

Este último criterio de retirada se consideró durante el análisis de resultados, puesto que hasta ese momento se mantuvo la hipótesis de que el número de pacientes que se iban a encontrar en esas condiciones iba a ser despreciable y, probablemente afectaría de forma similar a los tres grupos.

7.7. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

El tamaño muestral fue calculado en 150 pacientes dividido en tres grupos de 50 pacientes, aunque sólo 137 cumplieron finalmente los criterios para ser incluidos en el estudio.

Los tres grupos se distribuyeron finalmente de la siguiente forma: 47 pacientes en el grupo “P” inducidos con Propofol y 45 en los grupos “T” y “E” inducidos con Tiopental y Etomidato respectivamente. Estos tres grupos fueron denominados “T”, “E” y “P” y correspondieron a pacientes cuya inducción anestésica se realizó con Tiopental, Etomidato y Propofol respectivamente.

La mayoría de trabajos que desarrollan comparativas entre distintos tipos de monitorización derivada del EEG procesado y, particularmente aquellos diseñados para comparar el registro de los monitores de actividad cerebral de BIS espectral y entropía de estado y de respuesta en pacientes bajo anestesia general, lo hacen sobre muestras sensiblemente más pequeñas y en su mayoría manejan grupos de 10 a 30 pacientes que constituyen para los autores, un tamaño muestral suficiente que les permite obtener resultados estadísticamente significativos (13,40,42-45,52-53,76-79,87-89, 97, 196-198, 305-310).

Aquellos trabajos que manejaron muestras similares o superiores a la nuestra, mostraron comparativas simultáneas entre distintas monitorizaciones y varios fármacos o bien fueron estudios multicéntricos (337-339).

7.8. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA.

7.8.1. Aprobación por el comité de ética.

Los métodos seguidos por los participantes en el estudio fueron previamente aprobados por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínico San Carlos en sus reuniones del día 25/01/2012(acta 1.2/12) y 20/02/2013 (acta 2.2/13), en las que se informó favorablemente sobre la realización del proyecto presentado por Pedro de la Calle Elguezabal como investigador principal en el

mismo Hospital Clínico San Carlos donde se realizó el estudio (Anexos 5,6 y 7), certificando que:

- Se cumplieron los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio estando justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Era adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles eran adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfirió con el respeto de los postulados éticos; de hecho no hubo compensación económica alguna.
- Se cumplieron los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

7.8.2. Estudios preoperatorios y consentimiento informado.

Se realizó una visita preanestésica independiente de la consulta preceptiva a la que acuden todos los pacientes previamente a la inclusión en la lista quirúrgica del servicio de admisión. Esta visita se desarrolló en la habitación donde estaba hospitalizado el paciente la víspera de la intervención quirúrgica y en ella se rellenó una hoja de evaluación igual a la de la consulta citada,

haciéndose constar en la misma todos los datos que pudieran resultar de interés sobre el paciente. Estos datos incluyeron:

- Anamnesis y encuesta sobre antecedentes personales como patologías previas, tratamientos farmacológicos, historial medico-quirúrgico, problemas personales o familiares con algún tipo de anestesia, alergias o reacciones de intolerancia a fármacos o alimentos, antecedentes transfusionales, adicciones o hábitos tóxicos, etc. Se realizó un completo interrogatorio por aparatos (sistema nervioso, respiratorio, cardiovascular, renal y genitourinario, endocrino y equilibrio hidrosalino, nutrición y otras patologías difíciles de clasificar),
- Medición de peso, altura y temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria.
- Exploración física rigurosa por aparatos prestando especial atención a la auscultación cardiopulmonar, a las zonas anatómicas de acceso venoso periférico o central y a la vía aérea, valorando la posible dificultad de intubación mediante la relación del tamaño de la lengua y el de la boca en la clasificación de Mallampati y Samsoon y Young, la distancia tiromentoniana de Patil, la apertura bucal, la movilidad de la columna cervical y el test de la mordida y descartando patologías que pudieran asociarse a intubación orotraqueal dificultosa como enfermedades reumatológicas, síndrome de apnea del sueño, etc; igualmente se valora en un apartado distinto la posible dificultad de ventilación con mascarilla facial clasificándola según los criterios de Langeron y Kheterpal.

- Pruebas diagnósticas, según edad y patología previa pero que siempre incluyeron electrocardiograma de doce derivaciones, radiografía de torax posteroanterior y lateral y analítica sanguínea en que se valora:
 - Hemograma con recuento celular y fórmula diferencial.
 - Bioquímica sanguínea con:
 - ✓ Iones: sodio, potasio y cloro.
 - ✓ Proteínas totales y albúmina.
 - ✓ Glucosa.
 - ✓ Urea.
 - ✓ Creatinina y estimación del filtrado glomerular.
 - ✓ Acido úrico.
 - ✓ Enzimas hepáticas: alanino-amino-transferasa, aspartato-amino-transferasa y gamma-glutamyl-transferasa.
 - ✓ Lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina.
 - ✓ Bilirrubina total.
 - ✓ Colesterol total y triglicéridos.
 - ✓ Calcio y fósforo.
 - Estudio de coagulación con:
 - ✓ Tiempo de protrombina en plasma, su porcentaje calculado y el ratio internacional normalizado (INR).
 - ✓ Tiempo parcial de tromboplastina activado.
 - ✓ Fibrinógeno calculado en plasma.

Cuando todos los resultados de la anamnesis, de las exploraciones y de las pruebas complementarias permitían incluir al paciente en el estudio, éste fué informado por el anestesiólogo verbalmente y mediante una hoja impresa,

acerca del protocolo que se pretendía aplicar y del grupo en el que iba a ser incluido; esta asignación de grupo se desarrolló de manera secuencial, ya que las características del estudio (descriptivo y transversal) no precisaban la aleatorización en la asignación .

Se invitó al paciente a participar en el estudio, para lo que se le solicitó su consentimiento en caso de estar de acuerdo con todos los puntos expuestos en el documento de consentimiento informado (Anexos 1, 2 y 3).

Además, se muestra a los pacientes la utilización de ambos sensores de BIS y entropía, que serán colocados simultáneamente sobre su frente durante la inducción anestésica.

Los pacientes que no otorgaron su consentimiento al menos veinticuatro horas antes de la intervención, no fueron incluidos en el estudio. Al paciente se le informó también verbalmente y por escrito en el momento de entrega de la hoja de información y la firma del consentimiento informado de su derecho a ejercer la revocación del mismo en base al Artículo 17 del Capítulo II de la Ley Orgánica 15/1999.

7.8.3. Monitorización durante la inducción.

Se comprueban los datos del paciente, la visita preanestésica y la firma de los consentimientos correspondientes en el área prequirúrgica y en el antequirófano previamente a la colocación del paciente en la mesa de quirófano y su monitorización.

Una vez situado el paciente en la mesa de operaciones, se monitoriza con :

- Electrocardiografía continua de cinco canales (RA, LA, LL, C Y R), que permiten el registro de las derivaciones periféricas clásicas (I, II y III), las clásicas aumentadas o unipolares de los miembros (aVR, aVL y aVF) y las precordiales (V1 a V6). El monitor está configurado para mostrar de forma continua el trazado de las derivaciones II, V5 y AVL, y el análisis

computerizado de las variaciones del segmento ST en relación a la línea isoeleétrica. También se mantiene activo el sistema de análisis de arritmias con las alarmas correspondientes. La monitorización ECG, se llevó a cabo gracias al módulo de monitorización hemodinámica para S/5Avance® de General Electric, que incluye en ese mismo módulo la entrada para análisis de pulsioximetría, presión arterial invasiva y no invasiva y la temperatura. En relación al ECG, los datos aportados al estudio fueron la evaluación continua de la frecuencia cardiaca durante todos los registros, considerándose un ascenso de la misma superior al 20% en relación con la cifra basal previa a la administración de la premedicación como una causa de interrupción del registro en ese paciente.

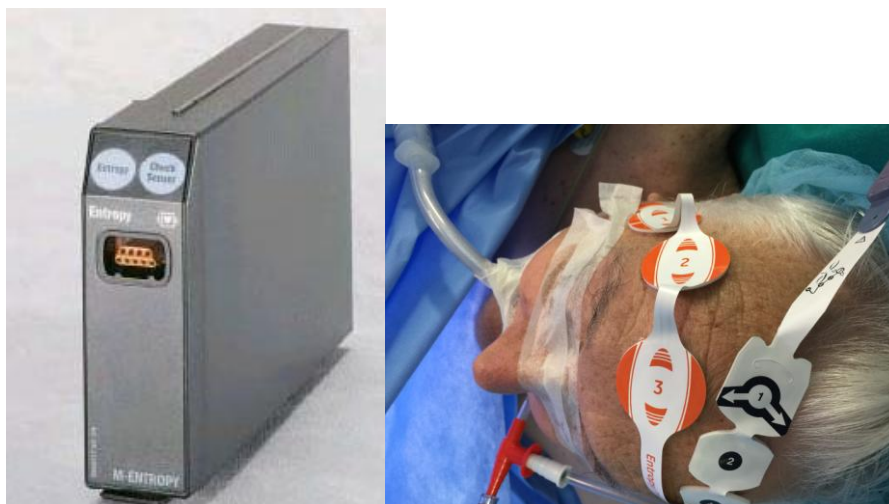
- Pulsioximetría con entrada en el módulo de monitorización hemodinámica del monitor para S/5Avance® de General Electric. El sensor de pinza del pulsioxímetro se colocó salvo circunstancias no habituales en el cuarto dedo de la mano izquierda para evitar artefactos o interferencias con la monitorización de la presión arterial no invasiva y/o de la relajación neuromuscular.
- Presión arterial no invasiva (PANI) continua, también conectada al módulo de monitorización hemodinámica de General Electric para el sistema S/5Avance®. El manguito de presión arterial con una longitud adecuada al diámetro del brazo del paciente, se colocó en el miembro superior derecho del mismo para no interferir con la pulsioximetría ni con la presión arterial invasiva si la arteria radial precisaba ser cateterizada, así como con el flujo de las vías venosas canalizadas en el brazo izquierdo y con la administración de fármacos, particularmente aquellos administrados durante la inducción.

- BIS espectral. Se monitoriza mediante la colocación en la frente del paciente del sensor específico de BIS espectral (Fig 43) comercializado con el nombre de BIS quatro ® conformado por una sola pieza constituida por cuatro electrodos cutáneos de PVC libres de latex, de un solo uso y que en principio son de colocación indistinta derecha o izquierda. Se limpia la piel de la zona donde van a ser colocados los electrodos vigorosamente con una gasa impregnada en alcohol y se adhieren a la piel de la frente de forma que el electrodo número uno se sitúe en la línea media frontal unos seis centímetros sobre la raíz de la nariz, permitiendo la colocación del sensor de entropía bajo el mismo. El sensor temporal, se colocará en la región temporal izquierda,

teniendo cuidado de no hacerlo sobre la arteria temporal para evitar artefactos. Se presionarán los electrodos hasta conseguir una adecuada recepción por parte del monitor con una impedancia permisible. El sensor quatro ® de BIS espectral se conecta al módulo específico de Datex Ohmeda, hoy General Electric para el monitor del sistema S/5Avance® (Fig 44).

- Entropía de estado y de respuesta. Ambos parámetros se monitorizan mediante un receptor de localización frontal formado por tres electrodos en lugar de los cuatro del BIS espectral que se ha descrito previamente. El sensor se conecta al módulo M-Entropy ® (Fig 42), que forma parte de la línea de monitorización modular S5 de Datex Ohmeda. El sensor de entropía se coloca tras la limpieza de la piel, caudal al de BIS, es decir, unos cinco centímetros por encima de la raíz de la nariz, colocando el primero en la línea media y el temporal sobre la región

temporal derecha tomando las mismas precauciones que con el BIS (Fig 43).



FIGS 42 Y 43: Módulo M-Entropy ® y sensores frontales de Entropía y BIS colocados simultáneamente.



FIG 44: Módulo, procesador y conexiones del monitor de BIS espectral para Datex-Ohmeda.

- Relajación neuromuscular. El nivel de bloqueo neuromuscular se midió mediante la estimulación del nervio cubital a través de dos electrodos y captando la respuesta de un único MecanoSensor que cuantificaba el movimiento evocado del dedo pulgar al estar conectado al Módulo de Relajación Neuromuscular de Datex-Ohmeda ® (Fig 45). Tras calcular la amplitud adecuada de la corriente y del estímulo supramaximal (un 15% por encima del maximal), previamente a la administración del relajante neuromuscular, se estimula el nervio con cuatro estímulos supramaximales a intervalos de 0,5 segundos. Este “tren de cuatro” (TOF), se repite cada diez segundos durante el registro, para luego realizarlo a intervalos de cinco minutos posteriormente.

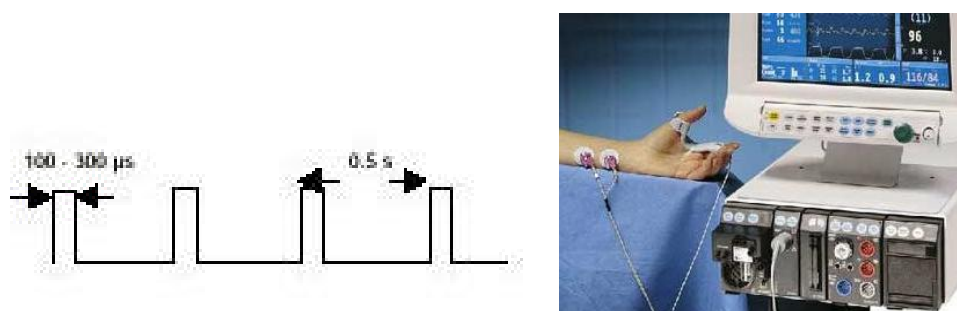


FIG 45: Módulo y sensor de Relajación Neuromuscular de Datex-Ohmeda ®.

7.8.4. Monitorización intraoperatoria.

A la monitorización ya descrita, se añade la relacionada con los parámetros ventilatorios que permitirán adecuar la ventilación manual con mascarilla que precisa el paciente tras la administración intravenosa del fármaco inductor y del relajante neuromuscular. Posteriormente al cese del registro y a la intubación endotraqueal, esta monitorización será la utilizada durante la ventilación

mecánica en el modo que proceda y la administración de anestésicos inhalatorios si es pertinente. Los parámetros monitorizados por el ventilador y el sistema modular S/5 Avance ® de Datex Ohmeda (Fig 46), en relación a la ventilación, fueron:

Datos numéricos:

- Relación de O₂/Aire u O₂/N₂O.
 - Flujo de gas fresco.
 - Volumen corriente prefijado o límite de presión inspiratoria en el caso de que se administre ventilación controlada por presión.
 - Frecuencia respiratoria.
 - Relación inspiración/expiración.
-
- Presión positiva expiratoria (PEEP) utilizada.
 - Fracción inspirada y expirada de O₂, de N₂O y de halogenados (en nuestro caso Sevoflurano).

Curvas:

- Curva de presiones con los valores de presión pico, presión media y presión plateau en el caso de que haya pausa inspiratoria.
- Curva de flujo inspiratorio y expiratorio.
- Curva de capnografía y fracción inspiratoria de CO₂ y presión parcial teleexpiratoria.

Espirometría de flujo lateral que aporta:

- Curva de presión/volumen.
- Presiones pico, media, plateau y PEEP.
- Volúmenes inspiratorios y espiratorios, tanto volumen minuto como volumen corriente.
- Complianza y resistencias de la vía aérea.



FIG 46: Monitor S/5 Datex- Ohmeda ®.

7.8.5. Técnica anestésica y recogida de datos.

Una vez el paciente entra en el quirófano y se coloca sobre la mesa de operaciones, se monitoriza como se ha descrito en el apartado de “monitorización durante la inducción”, mientras se canaliza una vía venosa en

miembro superior izquierdo. Se conecta al sistema modular S5 ® de Datex Ohmeda, mediante una conexión en serie, un ordenador tipo PC modelo Latitude® de la marca Dell con software específico instalado para la recolección de todos los datos administrados por el monitor.

El programa utilizado fué el programa S-5 Collect ® suministrado por General Electric S.L, que permite el registro continuo de los valores aportados por el monitor y la posterior conversión de este registro en una base de Excel ® que presenta estos valores segundo a segundo.

Desde este primer momento, un anestesiólogo se encarga de realizar la premedicación y la inducción según el protocolo que exponemos a continuación y otro se dedica exclusivamente del registro informático y la creación de los archivos específicos de cada paciente que posteriormente serán analizados.

El anestesiólogo que realizó la inducción anestésica siempre fué el investigador principal, siendo el colaborador el que recogía los datos y definía las causas de suspensión. Estos datos fueron analizados mas tarde por el mismo anestesiólogo que había realizado la inducción y que no conocía el grupo real asignado a cada paciente, sino un color asociado por el anestesiólogo colaborador a cada grupo de pacientes.

Previamente a la administración de fármacos se recoge un primer registro con los valores que en el estudio se consideraron como valores iniciales, particularmente:

- Presión arterial incruenta.
- Frecuencia cardiaca.
- Entropía de estado
- BIS espectral.

En el estudio tuvimos que decidir entre el registro de la entropía de estado y de respuesta ya que el programa sólo permitía recoger de forma continua cuatro parámetros y tres de ellos eran la presión arterial no invasiva, la frecuencia cardiaca y el BIS espectral.

Se decidió utilizar la entropía de estado (SE) para las comparativas y análisis porque, aunque el intervalo para el análisis de la señal y suministro de valores es sensiblemente mas largo que el de la entropía de respuesta RE (195-196,305,334) , su robustez frente a artefactos (300-301,306, 335) y frente a la influencia de la actividad muscular, en particular , hace que sea un reflejo mas fiable de la profundidad hipnótica, y por tanto mas adecuado para ser comparable a BIS (300-302,335-336) .

Una vez terminado el primer registro en el que se almacenan los valores iniciales, se administra la premedicación constituida únicamente por dos microgramos por kilogramo de peso de fentanilo (Fentanest®) administrados en bolo intravenoso. Se evita el uso de benzodiacepinas para obviar posibles alteraciones en los registros de BIS y/o Entropía.

Durante cinco minutos se administra O2 al 100% a un flujo de diez litros por minuto y con una CPAP de 6 cm de H2O mediante la mascarilla facial del sistema manual del ventilador S/5 Avance ® de Datex-Ohmeda; pasado este periodo de desnitrogenación y oxigenación, se dá comienzo a la inducción propiamente dicha:

Se inicia la administración del fármaco mediante una bomba de infusión programada para administrar la dosis total en un minuto exactamente.

Esta dosis total se calculó a 2,5 mg/kg en el caso del propofol (Propofol Fresenius ®), 5 mg/kg para el tiopental (Pentotal ®) y 0,3 mg/kg para etomidato

(Hypnomidate ®), en base a los textos de consulta y bibliografía disponible referente a trabajos en los que se compararon varios inductores(263-264, 295-297) .

Su administración se realizó con una bomba de infusión continua modelo Pluma® de la casa Hospira. En el caso del Tiopental se diluyeron 1000 mg en 40 ml, en el del Etomidato, se diluyeron 40 mg en 40 ml y para el Propofol se utilizaron viales precargados por la casa farmacéutica para infusión de Propofol Fresenius® a una concentración de 10 mg/ml. En cada caso se programó el volumen a infundir en relación al peso del paciente y la concentración precargada. En todos los casos se cargó un volumen suficiente tanto para compensar los 20 ml que son necesarios para rellenar el sistema de infusión como para impedir que la dosis se agotase y pudiera ser insuficiente.

Simultáneamente, mediante el ordenador portátil conectado al monitor y el programa S/5 Collect ® instalado en este ordenador, se inicia el registro continuo de constantes segundo a segundo (Presión arterial no invasiva, Frecuencia cardiaca, BIS espectral y Entropía de estado). Hay que señalar que la presión arterial ha de programarse en modo continuo para equiparar su registro con el resto de las constantes; aún así no podemos obviar el inconveniente que suponen los tiempos de inflado y desinflado del manguito, pero el riesgo de canalizar una arteria para obtener un registro continuo de presión invasiva, no estaba justificado en modo alguno en la mayoría de cirugías y de pacientes estudiados. Se registran de forma continua tanto las curvas y valores numéricos (Fig 47) segundo a segundo, como en forma de tendencia continua.(FIG 48)

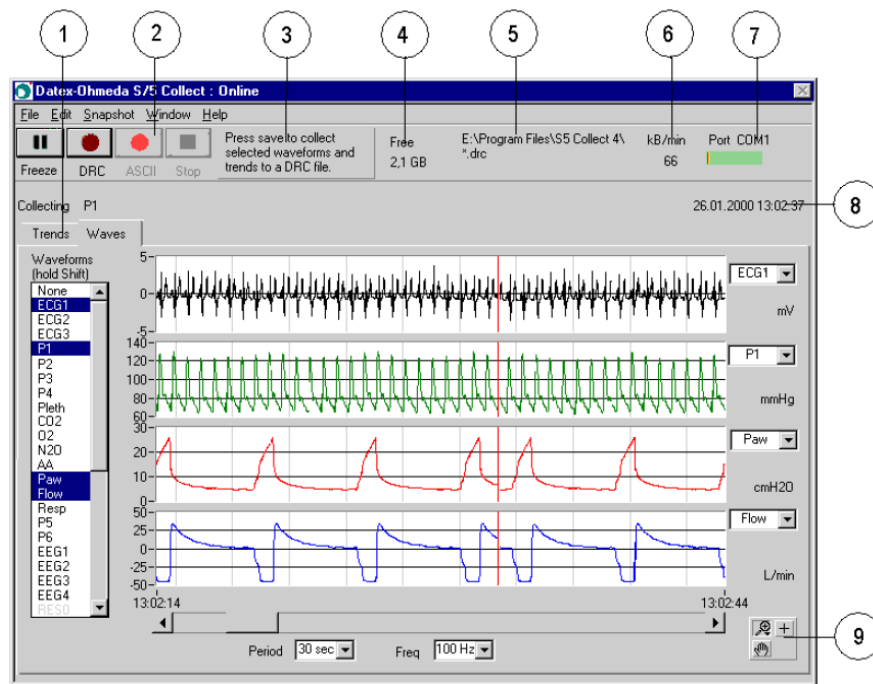


FIG 47: Gráfico de S/5 collect para ondas.

- (1) Pestaña para selección de ondas o tendencias. (en la figura actual están seleccionadas las ondas).
- (2) Botones para comandos principales.
- (3) Área de mensajes.
- (4) Espacio libre disponible en el disco duro.
- (5) Nombre y ruta de archivo del último caso guardado.
- (6) Ritmo de datos en kB.
- (7) Indicador y Puerto de comunicación monitor-ordenador.
- (8) Reloj y cronómetro.
- (9) Paleta gráfica para zoom y para navegar por las imágenes congeladas.

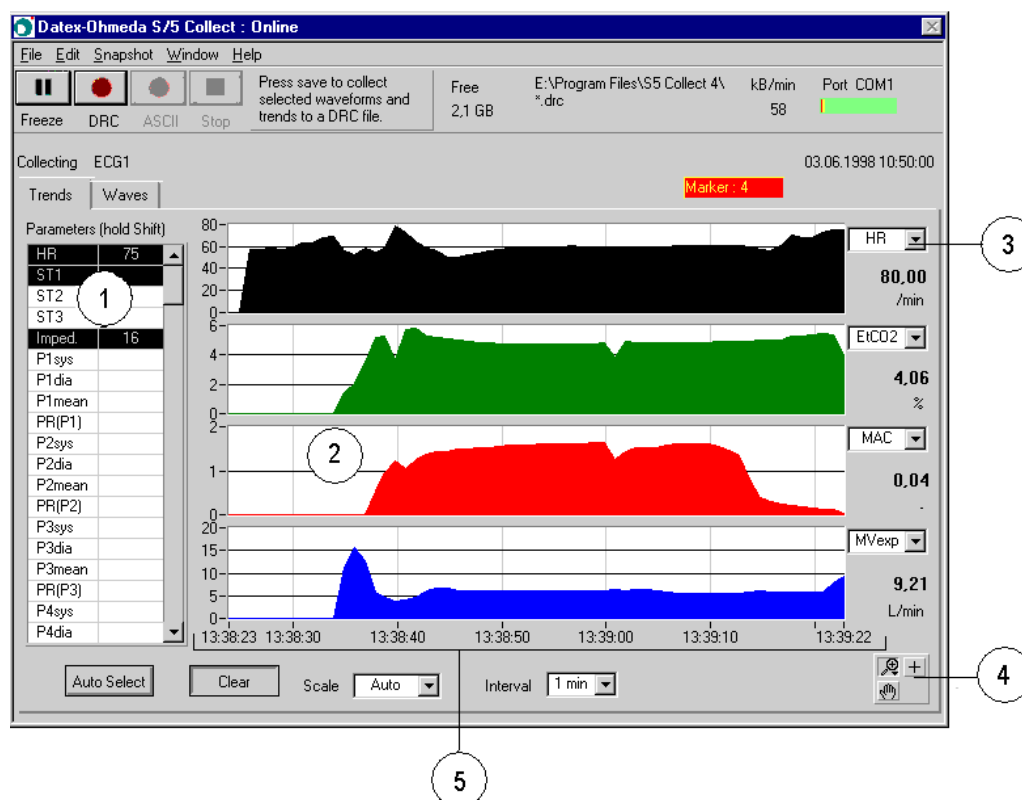


FIG 48: Gráfico de S/5 collect para tendencias.

- (1) Parámetros disponibles para ser seleccionados.
- (2) Máximo de cuatro gráficos y casillas de tendencias.
- (3) Parámetro seleccionado en primer lugar . También aparece el ultimo valor numérico correspondiente a ese parámetro y las unidades en que se registra.
- (4) Paleta gráfica con las mismas características que en la pantalla anterior.
- (5) Barra de tiempo.

Tras completar la infusión del fármaco inductor, se calcula el estímulo supramaximal y se comienza también la monitorización de la transmisión neuromuscular mediante mecanoreceptor en pulgar e índices izquierdos y electrodos en n.cubital conectados al módulo de neuroestimulación del monitor S/5Avance® de General Electric. Se mantiene la repetición durante toda la intervención de estímulos supramaximales con una duración de doscientos milisegundos en Tren de Cuatro. El grupo de cuatro estímulos se repite cada diez segundos durante el tiempo que dura el registro y posteriormente cada cinco minutos.

El grado de bloqueo de la transmisión neuromuscular se comienza a monitorizar al tiempo que se administra una dosis de 0,25 mg/kg en bolo intravenoso de Cis-Atracurio (Nimbex ®), fármaco bencil-lisoquinolónico que actúa como bloqueante neuromuscular no despolarizante. La elección de esta dosis se sustenta en el hecho de que en la ficha técnica del Cis-Atracurio (Nimbex ®), se refieren condiciones excelentes de intubación endotraqueal en 120 segundos tras la administración de una dosis de 0,15 a 0,2 mg/Kg. El Cis-Atracurio, al no provocar liberación de Histamina u otros mediadores, no afecta a las resistencias vasculares y por tanto, no altera los parámetros hemodinámicos del paciente.

Cuando el paciente deja de responder a estímulos verbales, se aplica pomada de protección ocular Lacrilube® sobre córnea y conjuntiva y se cubren los ojos cerrados con esparadrapo de papel hipoalergénico.

Tras las maniobras de protección ocular se comienza la ventilación con mascarilla facial y presión positiva, utilizando para ello el ventilador del sistema S/5 Avance al cual se prefijan los parámetros siguientes: Un volumen corriente de siete mililitros por kilogramo de peso, una frecuencia respiratoria de catorce respiraciones por minuto y una presión final espiratoria positiva de ocho centímetros de agua. El paciente es ventilado con Oxígeno al 100% hasta la interrupción del registro.

Una vez interrumpida la recolección de datos, se procedió a profundizar el plano anestésico del paciente con dosis mayores del hipnótico utilizado como inductor o con otro hipnótico si fuera necesario y cuando el paciente presentó una abolición de las cuatro respuestas al estímulo en tren de cuatro y unas cifras de bis y entropía menores de 60, se procedió a realizar laringoscopia directa e intubación orotraqueal continuando el procedimiento anestésico y la ventilación mecánica.

7.8.6. Criterios de interrupción del registro.

La ventilación con mascarilla facial y el registro simultáneo de constantes se mantiene hasta que se cumple algún criterio de interrupción de este registro, siendo estos:

- Persistencia de valores de BIS y/o SE por encima de 50 (cualquiera de ellos) sin haberse alcanzado un valor mínimo inferior a esta cifra después de tres minutos de iniciada la inducción. Es fundamental en primer lugar comprobar que, como suponemos, todos los pacientes alcanzan un grado de profundidad hipnótica adecuada reflejada por un descenso de sus registros de BIS y/o entropía por debajo de un límite de 50 que pudiéramos considerar seguro al encontrarse en la media entre los valores de 40 y 60 recomendados tanto por las guías publicadas por la industria (164, 325,333) para la utilización de ambos sistemas, como por publicaciones y revisiones posteriores que consideran esos valores citados, tanto expresión del efecto producido en el cerebro por los fármacos utilizados como inductores (311, 312-323), como un reflejo de la consecución de una adecuada profundidad hipnótica (324-332) sobre todo considerando que los pacientes del estudio no reciben estímulo doloroso alguno. ***Si después de 180 segundos de comenzada la infusión del inductor o tras 120 segundos de finalizada, algún paciente no alcanzase valores de BIS y/o Entropía inferiores a 50***, el registro se interrumpiría para evitar hipotéticas situaciones de despertar intraoperatorio. Esta primera comprobación , se realiza previamente a la comparativa entre la duración de los registros por si es necesario retirar algún paciente de la muestra.
- Alcanzar valores de SE y BIS (ambos) superiores a 50 tras la caída inicial de ambos parámetros por debajo de ese valor.

- Alcanzar valores de SE o BIS mayores de 60 (independientemente del otro valor), tras la caída inicial por debajo de 50. Si alguno de los dos valores asciende por encima de 60, se interrumpe el registro aunque el otro valor no haya alcanzado una recuperación por encima de 50.
- Valores de frecuencia cardíaca (FC) y/o presión arterial no invasiva (PANI) mayores del 20 % de la medición basal tomada previamente al inicio de la inducción; considerando que un aumento significativo de alguno de estos dos parámetros en ausencia de estímulos quirúrgicos, podría ser indicativo de un nivel hipnótico excesivamente superficial aunque los monitores de BIS y/o Entropía no lo reflejaran. Aunque la mayoría de pacientes pudieran sufrir cierto grado de variación en la tensión arterial y frecuencia cardíaca con una cierta tendencia a la hipotensión tras la administración de propofol y tiopental, descrita en otros trabajos (238, 270, 293, 298,313-322), ésta es poco significativa en pacientes ASA I y II (293, 313) y no deberían, en ningún caso, haber presentado ascensos considerables de tensión arterial o frecuencia cardíaca.
- Hay que señalar que cuando el registro fué interrumpido por una frecuencia cardíaca excesiva y en ese momento se estaba tomando la presión arterial, se interrumpía el registro pero la presión que se estaba tomando se consideró como la final para valorar si también constituía un criterio simultáneo de interrupción.

Consideramos que estas causas de suspensión eran suficientes para asegurar una adecuada profundidad hipnótica durante el registro, y dada la concordancia y validación mútua que se recoge en la literatura entre los monitores de BIS y Entropía y la ausencia de estímulos dolorosos durante el registro, era de esperar que la causa de suspensión predominante fuera el aumento simultáneo de los valores de BIS y Entropía de estado por encima de 50 y que la duración de los registros con los tres inductores fuera similar.

7.8.7. Encuesta en el postoperatorio.

Transcurridas doce horas de terminada la intervención, (si el paciente estaba consciente y extubado) y ocho días después, (mediante llamada telefónica si había recibido el alta a su domicilio), se realiza una entrevista estructurada basada en el cuestionario de Brice y en la modificación del mismo realizada por Moerman y colaboradores en 1993 (340) . Este cuestionario está basado en cuatro preguntas simples:

1. ¿Qué es lo último que recuerda antes de dormirse para su operación?
2. ¿Qué es lo primero que recuerda al despertarse después de la operación?
3. ¿Recuerda algún evento entre los dos?
4. ¿Qué es lo más desagradable que recuerda de su operación y anestesia?

La razón de realizar el cuestionario en el postoperatorio inmediato y en el tardío se debe a la posibilidad de aparición de recuerdos tras unos días de la intervención (315,341) ; también eramos conscientes del riesgo de aparición de falsos recuerdos o de desarrollo de conducta de simulación.

En el caso de que se emitiese alguna respuesta sugestiva de despertar intraoperatorio, existía un segundo cuestionario basado en la entrevista estructurada mencionada previamente y cuyas preguntas eran:

1. ¿Qué percibió: sonidos, sensaciones táctiles, percepciones visuales, dolor y parálisis?
2. ¿Sintió algo en su boca o tráquea?
3. ¿Qué pasó por su mente?
4. ¿Usted cree que estaba soñando?
5. ¿Cuánto tiempo duró?
6. ¿Trató de alertar a alguien?
7. ¿Cómo fue su estado mental antes de la operación?
8. ¿Ha tenido consecuencias debido a su despertar?

9. ¿Informó lo sucedido al personal del Hospital?
10. ¿Ha cambiado su opinión respecto a la anestesia?

Una vez realizadas las dos encuestas por un médico residente, se clasifica el paciente según la clasificación de Michigan (342) (Fig 49). Este instrumento clasifica los pacientes en cinco niveles, desde la no aparición de ningún recuerdo hasta la situación más grave posible y con mayores repercusiones psicológicas:

Clase 0: No recuerdos
Clase 1: Percepción auditiva aislada
Clase 2: Percepción táctil (manipulación quirúrgica, tubo orotraqueal)
Clase 3: Dolor.
Clase 4: Parálisis (sensación de no poder moverse, hablar o respirar)
Clase 5: Parálisis y dolor.

Designación adicional de D por distrés, la cual fue incluida para los pacientes que reportaron terror, ansiedad o sensación de muerte inminente.

FIG 49: Clasificación de Michigan del despertar intraoperatorio.

Los datos aportados por cada paciente se añaden a los datos clínicos del archivo de texto que contiene el resumen de la historia clínica, consulta preanestésica y datos anestésico - quirúrgicos relevantes.

7.8.8. Manejo de datos del paciente, confidencialidad.

Tras el registro de las constantes de cada paciente, el mismo anestesiólogo compuso una carpeta en Windows®, nominada con el color correspondiente al grupo y un número correspondiente al paciente. Esta carpeta contenía tres archivos:

- El archivo correspondiente al programa S/5 collect ® con las constantes recogidas y que puede abrirse “offline” utilizando el mismo programa. Esto permite recuperar los datos en forma gráfica y numérica (Fig 50).
- Archivo de texto que contiene un resumen de la historia clínica del paciente, de la consulta preanestésica y de los datos relevantes del proceso anestésico-quirúrgico incluyendo la valoración correspondiente a la clasificación de Michigan de la encuesta en el postoperatorio.
- Archivo de Microsoft office Excel ® con los datos numéricos obtenidos del archivo de S/5 collect ®.

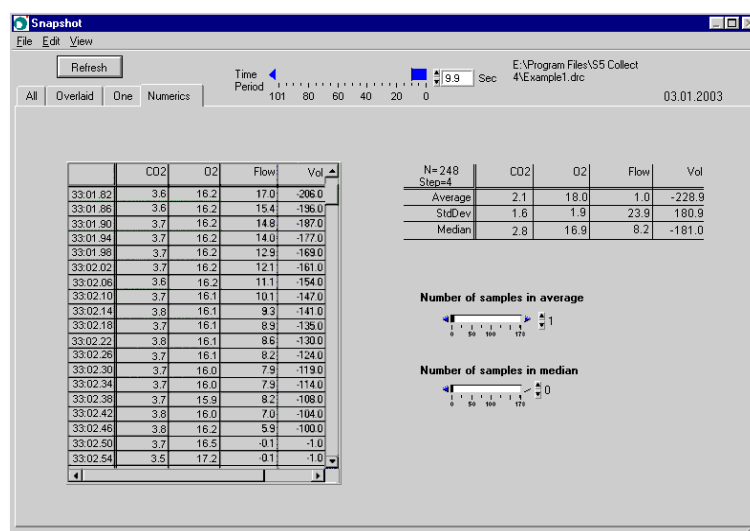


FIG 50:Tabla de valores del archivo de S/5 Collect que será transferida a Microsoft O. Excel ®

Una vez que el anestesiólogo que había realizado las inducciones recibe un dispositivo de memoria portátil con las carpetas y los archivos correspondientes a todos los pacientes, éste inicia el análisis de esos archivos y comienza el estudio estadístico centrado en las cifras iniciales, finales y mínimas de BIS y

Entropía, las causas de suspensión, la evolución de la frecuencia cardiaca y presión arterial y las comparativas subsiguientes.

Los datos correspondientes al paciente se trataron y almacenaron de acuerdo a la actual Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos, al decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de esta ley y a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Como hemos señalado previamente, los registros continuos de las variables, se realizan gracias al programa S/5 collect ® de General Electric, instalado previamente en un ordenador que se conecta al monitor del quirófano donde se vaya a recoger el caso. Este programa archiva el registro continuo de todas las variables que se le programen previamente en un formato S/5 que sólo es capaz de leer el propio programa. Para el posterior trabajo con estos datos fue preciso adaptarlos a una tabla de Microsoft Excel que constituyó la base de la hoja de recogida de datos (Anexos 8, 9 y 10).

El archivo electrónico S/5 ® que contiene los datos correspondientes al registro continuo de los valores de BIS y Entropía y de las variables secundarias, (presión arterial media y frecuencia cardiaca) de cada paciente, sólo estuvo identificado por el N° y color de codificación y se almacenó en un dispositivo de memoria portátil que permaneció en posesión de los investigadores colaboradores y que en ningún caso contuvo datos que pudieran relacionar el N° y color asignado con la identidad real del paciente.

Como hemos señalado, este archivo para su análisis debía ser “volcado” en una hoja de Microsoft Excel ®, que contenía además, las variables independientes correspondientes a cada paciente concreto, identificándose con

idéntico N° y color de codificación que el archivo S/5 del que procede y almacenándose en el mismo dispositivo portátil.

Los datos codificados almacenados en este archivo estaban reversiblemente disociados, toda vez que a partir de la información contenida en los archivos electrónicos (N° y color de asignación), era posible realizar la “operación inversa” a la codificación.

Estos datos necesarios para la decodificación se mantuvieron exclusivamente en poder de los investigadores colaboradores y en soporte físico, asignándose de forma exclusiva una relación entre N°+ color de codificación secuencial - inductor utilizado + N° de Historia Clínica. Este fichero es guardado bajo llave hasta el momento de su destrucción.

En ningún caso, cuando fué necesario obtener copia impresa de alguna hoja de registro de datos, se almacenó ésta junto al fichero de datos que asociaba N°+ color de codificación a inductor + N° de historia clínica. En los casos de copia impresa, el almacenaje de las “hojas de recogida de datos” en soporte físico de papel, fué responsabilidad del investigador principal que almacenaba el correspondiente archivo S/5 en formato electrónico y que no poseía las claves de decodificación.

Tanto los archivos en formato electrónico S/5 asignados al n° de codificación, como la “hoja de recogida de datos” (almacenados ambos en formato electrónico y en poder del anestesiólogo que figura como investigador principal y autor del presente trabajo) y el fichero con los datos de relación N°+ color codificado - inductor + N° de historia clínica (en soporte físico de papel y en poder de los investigadores colaboradores), han sido conservados hasta el momento actual, habiéndose comunicado previamente a los pacientes que serían almacenados durante un periodo de al menos dos años.

Durante este periodo, se ha garantizado la correcta conservación de los documentos, facilitando una eventual localización y consulta de la información, para hacer posible un hipotético ejercicio de los derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación por parte de los pacientes o de sus representantes

legales, con las condiciones referidas en el Capítulo II, Artículo 25, Párrafo 1 de la Ley Orgánica 15/1999.

Una vez los archivos carezcan de utilidad serán destruidos mediante el formateado de los dispositivos de memoria portátil y, en el caso del fichero físico mediante un dispositivo de destrucción de documentos en papel.

El periodo de almacenaje y la forma de destrucción de las “hojas de recogida de datos”, serán iguales a los de los otros archivos electrónicos mediante el formateado del dispositivo de memoria portátil y, si hubiera sido imprescindible la impresión, mediante un dispositivo de destrucción de documentos en papel.

7.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Se realizó una comparación inicial de las características basales entre los tres grupos de estudio. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Ji-cuadrado (χ^2). Para las variables cuantitativas se compararon las medias entre los tres grupos mediante el análisis de la variancia (ANOVA).

Para la variable de resultado cuantitativa duración del registro se comparó su distribución entre los tres grupos globalmente, y en el análisis dos a dos, mediante el test no paramétrico de la mediana. Se muestra la mediana y el RIC (Rango intercuartílico) de la duración en cada uno de los grupos.

Para la variable cualitativa causa de suspensión se comparó entre los tres grupos de estudio globalmente, y en el análisis dos a dos, mediante el test de Ji-cuadrado (χ^2).

Para la variable de resultado cuantitativa valor mínimo de BIS espectral y entropía de estado, se comparó su distribución entre los tres grupos globalmente, mediante el test no paramétrico de la mediana. Se muestra la mediana y el RIC de la duración en cada uno de los grupos. Para las comparaciones dos a dos entre los grupos de estudio se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se evaluó la concordancia en los valores mínimos de BIS y SE entre los tres grupos de estudio mediante el test de Ji-cuadrado (χ^2).

Para todas las pruebas se aceptará un valor de significación del 5%.

El procesamiento y análisis de los datos se realizará mediante el paquete estadístico STATA 12.0.

8. RESULTADOS.

8.1 ANÁLISIS DEMOGRÁFICO.

Finalmente, fueron incluidos en el estudio 137 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión. En el grupo “T”(tiopental) y “E”(etomidato), se analizaron los registros correspondientes a 45 pacientes en cada uno de los dos grupos y en el grupo “P”(propofol), fueron analizados 47 registros.

Las medias de edad fueron 55,5 años en el grupo “E” y 54,3 en el “T”, siendo algo menor en el grupo “P” (47,2 años), no presentando diferencias significativas, siendo la media de edad de la muestra de 52,3 años.

En relación al sexo de los pacientes, las mujeres fueron mayoría en los tres grupos con un 72% en el grupo “P”, 67% en el “T” y 55,5% en el grupo “E”. Por tanto, los tres grupos fueron homogéneos en edad y sexo, no presentando diferencias significativas en ninguna de las dos variables .

Las medias de peso de los pacientes fueron de 67 kg en el grupo “E”, 71 kg en el “P” y 67,6 en el “T” respectivamente. No hubo diferencias significativas en relación al IMC, que fué de 25,53 kg/m² y 25,76 kg/m² en los grupos “E” y “T” respectivamente y ligeramente superior en el grupo “P” con 27,05 kg/m². Esta homogeneidad fue importante a la hora de descartar variables farmacocinéticas relacionadas, sobre todo con el volumen de distribución.

La clasificación ASA de los pacientes, también presentó una distribución homogénea con un porcentaje muy similar de pacientes clasificados como ASA II: 49% para el grupo “P”, 51,1% para el “E” y 51% para el “T”. Tras los pacientes ASA II, predominaron los pacientes clasificados como ASA I en los grupos “P” y “T” con un 30,4% y un 26% de los mismos respectivamente, mientras en el grupo “E”, los pacientes ASA III fueron los segundos en frecuencia constituyendo el 31% del total de ese grupo. (Tabla 5)

TABLA 5: Descriptivo demográfico por grupos de inducción.

		Total	E	P	T	p	p EP	p ET	p PT
		N=137	N=45	N=47	N=45				
Edad *		52 (DE: 13)	55 (DE: 12)	47 (DE: 12)	54 (DE: 13)	0.003	0.002	0.646	0.009
Sexo (mujeres)		87 (64%)	25 (56%)	34 (72%)	28 (64%)	0.245	-	-	-
Peso *		68.8 (DE: 12.8)	67.6 (DE: 11.1)	71.2 (DE: 15.5)	67.6 (DE: 10.8)	0.298	-	-	-
ASA	I	38 (28%)	8 (17%)	18 (38%)	12 (28%)	0.127	0.030	0.391	0.427
	II	69 (51%)	23 (51%)	23 (49%)	23 (52%)				
	III	29 (21%)	14 (31%)	6 (13%)	9 (20%)				

Datos presentados con N (%) / * media (DE)

8.2. DURACIÓN DEL REGISTRO.

Nuestro planteamiento como hipótesis fué que la duración del registro de variables hemodinámicas y de SE y BIS debía ser similar y la causa de suspensión de este registro también. Hay que recordar que el registro iniciado simultáneamente al comienzo de la infusión del fármaco utilizado como inductor, bien fuera tiopental, propofol o etomidato, era interrumpido cuando se daban las situaciones definidas en el apartado de “pacientes y métodos”.

Es importante recordar que entre los criterios de suspensión de los registros estaba el de que ***si después de 180 segundos de iniciada la inducción, algún paciente no alcanzase valores de BIS y/o Entropía inferiores a 50***, el registro se interrumpiría para evitar hipotéticas situaciones de despertar intraoperatorio. Esta primera comprobación, se realiza previamente a la comparativa entre la duración de los registros por si es necesario retirar algún paciente de la muestra antes de realizar el análisis estadístico pertinente para evitar sesgos.

Una vez analizado el grupo “E”, observamos que aparecen siete pacientes en los que es necesario interrumpir el registro por no alcanzar valores inferiores a 50 de BIS y/o Entropía. En los 7 casos, tras 180 segundos del inicio de infusión del hipnótico, tanto el BIS como la Entropía fueron concordantes, mostrando ambos, valores mayores de 50 y no habiendo descendido por debajo de esa cifra en ningún momento.

Este elevado número de pacientes supone un 15,56% del total de 45 pacientes pertenecientes al grupo “E”. En el grupo “T”, ocurre lo mismo con un paciente en el que las cifras de BIS y SE no descienden por debajo de 50, suponiendo un 2,2%.

Nos planteamos comparar los grupos dos a dos para ver si en todos ellos hay pacientes que no alcanzan valores óptimos de monitorización de la profundidad hipnótica y, en su caso observar las diferencias entre los tres grupos.

En el grupo “P”(propofol), se advierte que todos los pacientes alcanzan valores de BIS y Entropía inferiores a 50. por tanto, el porcentaje de los que no lo alcanzan es 0%, y las diferencias de los grupos “T” y “P” respecto al grupo “E”, ofrecen diferencias estadísticamente significativas.

Esta diferencia entre los grupos “E” y “T” viene reflejada por una $p=0,007$ (Tabla 6), y en el caso de la comparativa entre “E” y “P” por una $p<0,005$. (Tabla 7)

TABLA 6: Comparativa entre el número de individuos de los grupos “E” y “T” que no alcanzan valores de BIS y Entropía inferiores a 50 durante la inducción.

GRUPO	BIS+SE<50	SE+BIS NO<50	Total
E	38	7	45
	84.44	15.56	100.00
T	44	1	45
	100.00	2.2	100.00
Total	82	7	89
	92.13	7.87	100.00

Pearson chi2 = 7.4287 P = 0.007

TABLA 7: Comparativa entre el número de individuos de los grupos “E” y “P” que no alcanzan valores de BIS y Entropía inferiores a 50 durante la inducción, mostrando diferencias estadísticamente significativas.

GRUPO	BIS+SE<50	SE+BIS NO<50	Total
<i>E</i>	38	7	45
	84.44	15.56	100.00
<i>P</i>	47	0	47
	100.00	0.00	100.00
<i>Total</i>	85	7	92
	92.39	7.61	100.00

Pearson chi2 = 7.9132 P < 0.005

Tras comprobar que el grupo “E”, presenta un elevado número de pacientes que no alcanzan el valor considerado de “seguridad” en la monitorización hipnótica, se decide retirar estos siete pacientes del estudio estadístico referente a los tiempos de duración de los registros, puesto que los siete tienen un tiempo exacto de duración de 180 segundos y su inclusión supondría un sesgo importante. De esta forma consideramos que este 15,56% del grupo “E” y el 2,2% del “T”, no son objeto de una verdadera causa de suspensión sino de una causa “última de no inclusión”.

Una vez retirados los siete pacientes del grupo “E” y el único caso del “T”, intentamos **comparar la duración del registro** en los tres grupos como expresión del periodo en que la monitorización del EEG computerizado y de las variables hemodinámicas ofrecen datos que indican una adecuada profundidad hipnótica.

Para hacer esta comparativa, utilizamos las medianas y los correspondientes rangos intercuartílicos, observando que las duraciones de registro de los grupos “E” y “P” son similares pero el grupo “T” presenta una duración que parece sensiblemente menor (Tabla 8) .

TABLA 8: Duración del registro en los distintos grupos; máximos, mínimos, medias y desviación estándar. Se muestran las medianas y los rangos intercuartílicos.

GRUPO	N	durac min	durac max	p50	p25	p75	media	DE
E	38	167	596	335	281	520	375.0526	124.947
P	47	113	630	306	237	422	332.9574	127.897
T	44	114	537	185.5	155.5	244.5	206.8636	79.0812
Total	129	113	630	281	204	352	302.3488	132.437

Datos presentados con N (%) / * media (DE)

Vista esta aparente diferencia, realizamos la prueba de la mediana para valorar si estas diferencias pudieran tener significación estadística (Tabla 9).

TABLA 9: Prueba de la mediana aplicada a la duración de los registros que muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Mayor que la mediana	E	P	T	Total
no	10	18	37	65
si	28	29	7	64
Total	38	47	44	129

Pearson chi2 = 31.5495 P < 0.001

Dado que la p es menor de 0,001, se comparan los grupos entre sí mostrando una diferencia significativa entre la duración del registro de los grupos “P” y “T” y entre los grupos “E” y “T”, (p<0,001 en ambos casos) (Tablas 10 Y 11) .

TABLA 10: Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la duración del registro en los grupos "P" y "T", siendo más corta en el grupo "T".

Mayor que la mediana	P	T	Total
no	13	33	46
si	34	11	45
Total	47	44	91

Pearson chi2 = 20.3745 $P < 0.001$

TABLA 11: Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la duración del registro en los grupos "E" y "T", siendo también más corta en el grupo "T".

no	6	35	41
si	32	9	41
Total	38	44	82

Pearson chi2 = 33.1531 $P < 0.001$

Sin embargo, cuando comparamos el tiempo hasta la suspensión del registro entre los grupos "E" y "P", no se aprecian diferencias relevantes con una $p = 0,065$ (Tabla 12).

TABLA 12: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la duración del registro en el grupo "E" y "P", siendo éstas similares.

Mayor que la mediana	E	P	Total
no	15	28	43
SI	23	19	42
Total	38	47	85

Pearson chi2(1) = 3.3963 Pr = 0.065

En resumen, el grupo “T” inducido con Tiopental mostró un tiempo sensiblemente más corto desde el inicio de la inducción hasta presentar alguna de las causas de suspensión consideradas en el estudio, comparativamente a los grupos “E” y “P” inducidos con Etomidato y Propofol respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Entre estos dos últimos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas. Por tanto el grupo “T” mostró una recuperación del nivel de conciencia significativamente mas rápida que los otros dos grupos.

8.3. ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE SUSPENSIÓN.

La primera causa de suspensión analizada es el no descenso por debajo de 50 de los valores de monitorización hipnótica estudiados. Este análisis lo hemos realizado en el apartado anterior previamente a la comparativa de la duración del registro pues era necesario saber si había que retirar algún paciente que artefactara los resultados al presentar una duración preestablecida de 180 segundos.

Como hemos visto, ocho pacientes no alcanzaron valores de BIS y Entropía de estado menores de 50 tras 180 seg del inicio de la infusión del inductor, siete de los cuales pertenecían al grupo "E" y uno al grupo "T" mostrando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo "E" y los grupos "P" y "T".

En ningún caso se mantuvo elevado uno de los dos valores de monitorización aisladamente observándose en los ocho pacientes ausencia del descenso de los valores tanto de BIS como de Entropía.

Si analizamos las causas de suspensión de los registros en los tres grupos, observamos en primer lugar que en ningún caso hubo que suspender algún registro porque el BIS aumentase de forma aislada por encima de 60, algo que sí sucedió con la Entropía de estado en 44 casos (34,11% del total), con una presencia más elevada en los grupos "P" y "T" (más del 38% en ambos casos) que en el grupo "E" (23,68%) (Tabla 13).

La finalización del registro por elevación de los parámetros hemodinámicos básicos por encima del 20% de la inicial (tensión arterial media y frecuencia cardiaca), fue una causa de suspensión del registro muy prevalente en el grupo "E", con un total de diecisiete pacientes (trece pacientes, un 36,84% para la frecuencia cardiaca y cuatro, un 7,89% para la tensión arterial). Sin embargo, en el grupo "P" sólo un paciente finalizó por frecuencia cardiaca mayor del 20% y ninguno por elevación de la tensión arterial; en el grupo "T" fueron cuatro y

uno los pacientes que se suspendieron por elevación de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial respectivamente.(Tabla 13) En ningún caso se elevaron simultáneamente por encima del 20% ambos parámetros hemodinámicos.

Hay que reseñar que en ningún caso en el que se suspendiera el registro por elevación de la frecuencia cardiaca sobre el 20% de la inicial, se produjo simultáneamente un descenso de la tensión arterial superior al 20% de la inicial, que justificase un ascenso de la frecuencia por respuesta refleja a hipotensión aunque ésta fuese moderada.

En los grupos “P” y “T”, la causa más frecuente de finalización del registro fue la elevación simultánea de los índices de BIS y SE (entropía de estado) por encima de 50, con un 59,57% y un 50% respectivamente; en cambio en el grupo “E”, sólo finalizaron por esta causa el 31,58% de los registros, cifra inferior al porcentaje finalizado por una frecuencia cardiaca mayor del 20% de la inicial.

Analizando conjuntamente todas las causas de suspensión del registro, excluido el “no descenso” de BIS y/o Entropía por las razones antes señaladas, observamos que hay diferencias entre los grupos con significación estadística $p<0,001$ (Tabla 13).

TABLA 13: Comparando las causas de suspensión en los tres grupos se aprecian diferencias estadísticamente significativas con una $p<0,001$.

GRUPO	fc>20%	se>60	se+bis>50	PANI>20%	Total
E	14	9	12	3	38
	36.84	23.68	31.58	7.89	100.00
P	1	18	28	0	47
	2.13	38.30	59.57	0.00	100.00
T	4	17	22	1	44
	9.09	38.64	50.00	2.27	100.00
Total	19	44	62	4	129
%	14.73	34.11	48.06	3.10	100.00

Pearson chi2 = 28.1994 P< 0.001

De lo dicho anteriormente cabe suponer que la comparativa entre las causas de suspensión en los grupos “P” y “T”, podría no presentar demasiadas diferencias. En efecto, no hay diferencias con significación estadística entre estos dos grupos en este apartado (Tabla 14).

TABLA14: No hay diferencias entre las causas de suspensión en los grupos P y T.

GRUPO	fc>20%	se>60	se y bis	PANI>20%	Total
P	1	18	28	0	47
	2.13	38.30	59.57	0.00	100.00
T	4	17	22	1	44
	9.09	38.64	50.00	2.27	100.00
Total	5	35	50	1	91
	5.49	38.46	54.95	1.10	100.00
Pearson chi2 = 3.4534 P = 0.327					

Se observa un mayor número de suspensiones por elevación de los parámetros hemodinámicos en el grupo “T”, con cuatro y una suspensiones debidas respectivamente a frecuencia cardiaca y presión arterial media superiores al 20% de la inicial, mientras en el grupo “P”, sólo hubo una suspensión por alteración de estas variables que se debió a aumento de la frecuencia cardiaca. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En lo referente a las suspensiones por ascenso aislado de la Entropía de estado (SE), por encima de 60, ésta se realizó en 18 y 17 pacientes en los grupos “P” y “T” respectivamente y la suspensión por elevación simultánea de BIS y SE por encima de 50, en 28 y 22 casos.

El análisis de la comparativa entre las causas de suspensión en los grupos “T” y “E” muestra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,009$), con un

claro predominio de las causas de suspensión atribuibles a la monitorización del BIS y SE en el grupo “T” respecto al “E” (Tabla 15).

Las suspensiones por SE mayor de 60 fueron 9 en el grupo “E” y 17 en el grupo “T”. Igualmente, las suspensiones por ascenso simultáneo de SE y BIS por encima de 50, fueron 12 en el grupo “E” y 22 en el grupo “T”. En cambio, las suspensiones por motivo de ascenso superior al 20% de la frecuencia cardiaca fueron mas abundantes en el grupo “E” con 14 pacientes en los que se interrumpió el registro por la elevación de la frecuencia cardiaca, mientras 4 pacientes cumplieron las mismas condiciones en el grupo “T”. En el caso de la presión arterial media, el valor superior al 20% de la inicial fue causa de interrupción en 3 casos en el grupo “E” frente a un caso en el grupo “T” (Tabla 15).

TABLA 15: Entre los grupos “E” y “T”, se observan diferencias estadísticamente significativas referentes a las distintas causas de suspensión, siendo en el grupo “E”, la elevación de las variables hemodinámicas mas prevalente.

GRUPO	fc>20%	se>60	se y bis	PANI>20%	Total
E	14	9	12	3	38
	36.84	23.68	31.58	7.89	100.00
T	4	17	22	1	44
	9.09	38.64	50.00	2.27	100.00
Total	18	26	34	4	82
	21.95	31.71	41.46	4.88	100.00
Pearson chi2 = 11.5813 P = 0.009					

Al comparar las causas de interrupción del registro entre los grupos “E” y “P”, observamos un comportamiento parecido al de la comparativa entre “E” y “T”, pero aún más acusado.

Así, en este caso hubo diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) entre las causas de suspensión en los grupos “P” y “E” mostrando también un claro predominio de las causas de suspensión atribuibles a la monitorización

del BIS y SE en el grupo “P” respecto a “E” (Tabla 16). Las suspensiones por SE mayor de 60 fueron 9 en el grupo “E” y 18 en el grupo “P”. Igualmente, las suspensiones por ascenso simultáneo de SE y BIS por encima de 50, fueron 12 en el grupo “E” y 28 en el grupo “P”. También las suspensiones por motivo de ascenso superior al 20% de los parámetros hemodinámicos fueron mas abundantes en el grupo “E” con 14 pacientes en los que se interrumpió el registro por la elevación de la frecuencia cardiaca, mientras un sólo paciente cumplió las mismas condiciones en el grupo “P”. En el caso de la presión arterial media, el valor superior al 20% de la inicial fue causa de interrupción en 3 casos en el grupo “E” por ninguno en el grupo “P” (Tabla 16).

TABLA 16: La comparativa entre las distintas causas de suspensión muestra diferencias con significación estadística ($p<0,001$) entre ambos grupos (“E” y “P”), con tendencias similares a las observadas en la comparativa entre los grupos “E” y “T”, pero aún más acentuadas.

GRUPO	fc>20%	se>60	se y bis	PANI>20%	Total
E	14	9	12	3	38
	36.84	23.68	31.58	7.89	100.00
P	1	18	28	0	47
	2.13	38.30	59.57	0.00	100.00
Total	15	27	40	3	85
	17.65	31.76	47.06	3.53	100.00
Pearson chi2 = 22.9713 P < 0.001					

Una vez comparadas globalmente todas las causas de suspensión, nos centramos en aquellas dependientes de la monitorización de BIS y Entropía de estado y las reunimos para considerar si hay diferencias entre los distintos grupos agrupando éstas en la monitorización conjunta de la profundidad hipnótica y por otra parte, de la monitorización hemodinámica.

Comparando los tres grupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas $p<0,001$ (Tabla 17).

TABLA 17: Agrupando las causas de suspensión en hemodinámicas e hipnóticas, se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos.

GRUPO	CAUSA hemodinámica hipnosis		Total
E	17	21	38
	44.74	55.26	100.00
P	1	46	47
	2.13	97.87	100.00
T	5	39	44
	11.36	88.64	100.00
Total	23	106	129
%	17.83	82.17	100.00
Pearson chi2 = 27.9440 P < 0.001			

Al comparar el grupo “E” con los grupos “T” y “P” por separado, agrupando las causas de suspensión en causas derivadas de las variaciones en la monitorización hemodinámica y causas derivadas de las variaciones en la monitorización de la profundidad hipnótica, se aprecian diferencias con significación estadística $p=0,001$ y $p<0,001$, con un predominio de las causas de interrupción del registro por causa de la elevación en los parámetros de monitorización hipnótica en los grupos “T” y “P”; en el grupo “T” (88,64%) y aún más acusado en el “P” (97,87%) que en el grupo “E” (55,26%). Por el contrario, las suspensiones debidas a la elevación de los parámetros hemodinámicos fueron más prevalentes en el grupo “E” (44,74%), que en los grupos “T”(11,36%) y “P”(2,13%) (Tablas 18 y 19).

TABLA 18: Comparativa entre los grupos “E” y “T” agrupando los motivos de suspensión, mostrando el predominio de causas “hipnóticas”, sobre todo en el grupo “T”, y un gran porcentaje de suspensiones por causa hemodinámica (44,74%) en el grupo “E”, lo que justifica una $p=0,001$ que aporta significación estadística.

GRUPO	CAUSA hemodinámica hipnosis		Total
E	17	21	38
	44.74	55.26	100.00
T	5	39	44
	11.36	88.64	100.00
Total	22	60	82
	26.83	73.17	100.00
Pearson chi2 = 11.5684 P < 0.001			

TABLA 19: Las suspensiones debidas a elevaciones de BIS, SE o ambas, se elevan al 97,87% en el grupo “P” comparado con el 55,26% del “E”. Mientras, las suspensiones por elevación de los parámetros hemodinámicos, sólo representaron el 2,13% en el grupo “P”, frente al 44,74% del grupo “E”. Esto supuso diferencias estadísticamente significativas con $p<0,001$

GRUPO	CAUSA hemodinámica hipnosis		Total
E	17	21	38
	44.74	55.26	100.00
P	1	46	47
	2.13	97.87	100.00
Total	18	67	85
%	21.18	78.82	100.00
Pearson chi2 = 22.8539 P < 0.001			

La comparativa entre las causas de suspensión agrupadas en elevación de “parámetros derivados de la monitorización hemodinámica” y en elevación de “parámetros de la monitorización de la hipnosis” entre los grupos “P” y “T”, no ofrece diferencias estadísticamente significativas (Tabla 20).

TABLA 20: No se observan diferencias entre las causas de suspensión agrupadas entre los grupos P y T.

GRUPO		CAUSA hemodinámica hipnosis		Total
P		1	46	47
		2.13	97.87	100.00
T		5	39	44
		11.36	88.64	100.00
Total		6	85	91
%		6.59	93.41	100.00
Pearson chi2 = 3.1477 P = 0.076				

8.4. VALORES FINALES Y EVOLUCIÓN GLOBAL DE LOS REGISTROS DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO.

Si consideramos todos los pacientes incluidos en el estudio, salvo aquellos que no alcanzaron cifras de BIS y SE que asegurasen una profundidad hipnótica adecuada, se observa que en todos los grupos las cifras finales de SE son mayores a las de BIS (Tabla 21).

TABLA 21: Todos los grupos muestran discrepancia entre las cifras finales de SE y BIS, siendo menores en el grupo de Etomidato .

GRUPO		BIS FINAL	SE FINAL	
E		40,2708	43,6117	
P		46,9362	56,1702	
T		43,4545	56,5909	
PROMEDIO		43,5538253	52,1242726	

Las discrepancias son mayores en el grupo de pacientes inducidos con Tiopental (más de trece unidades), y mucho menores en el grupo de Etomidato. Concuera con la circunstancia de que todas las suspensiones por valores superiores a sesenta correspondieron a SE y también a la mayor concordancia global que muestran los valores de SE y BIS en el grupo “E”.

Las cifras finales de SE más elevadas que las de BIS, contrastan con unas cifras mínimas de SE inferiores a las de BIS, lo que supuso una pendiente de ascenso final mas acentuada en el caso de SE (Fig 51, 52 Y 53).

Al igual que en las cifras mínimas, hubo mayor concordancia y cercanía entre las cifras de BIS y SE en el caso del grupo “E”, lo que significó una evolución de las cifras de ambos sistemas (Fig 51) mas homogénea que en los grupos “P” y “T”.(Figs 52 y 53) .

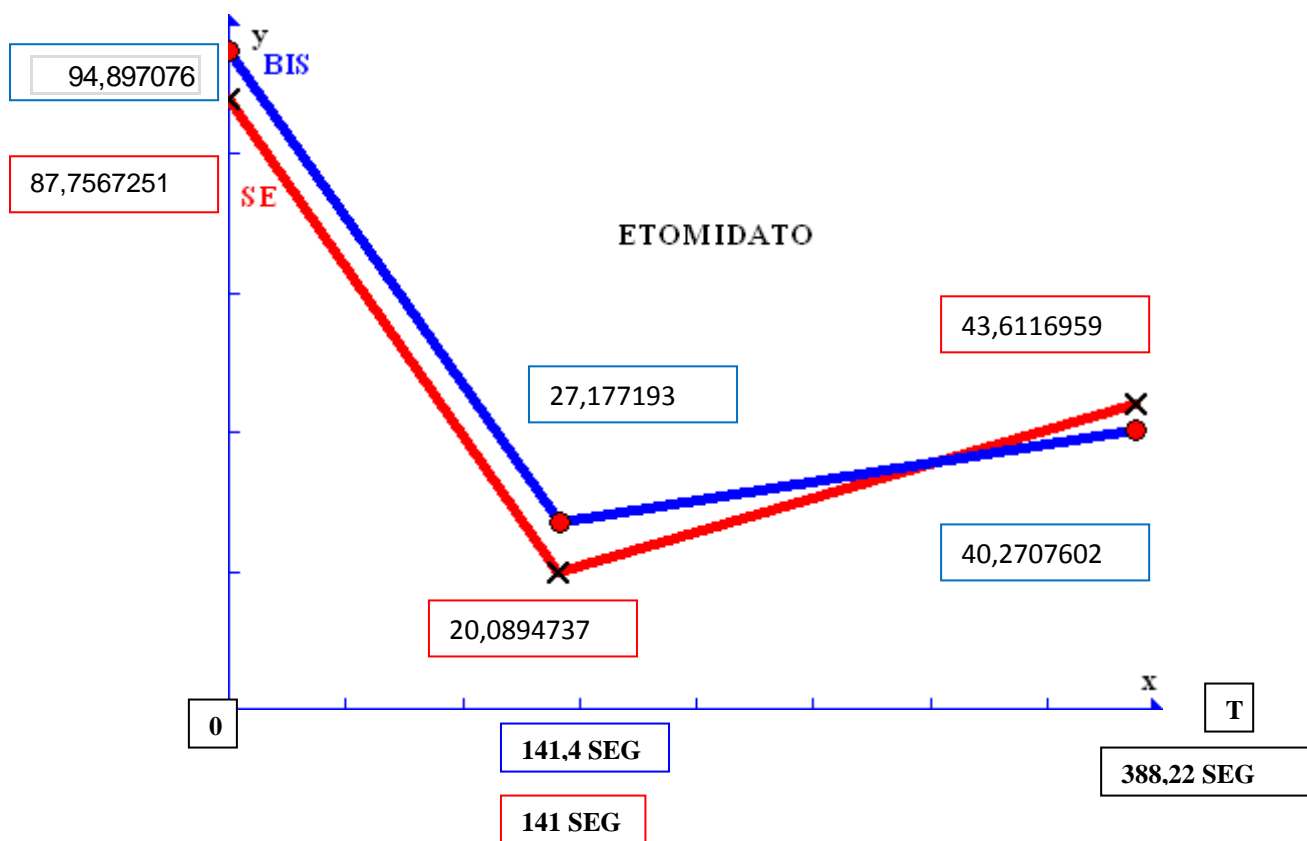


FIG 51: La evolución de los valores de SE y BIS en el grupo “E” muestran una evolución muy paralela a lo largo de todo el registro, presentando cifras inferiores de SE hasta el ascenso final que es mas rápido para SE, superando las cifras de BIS.

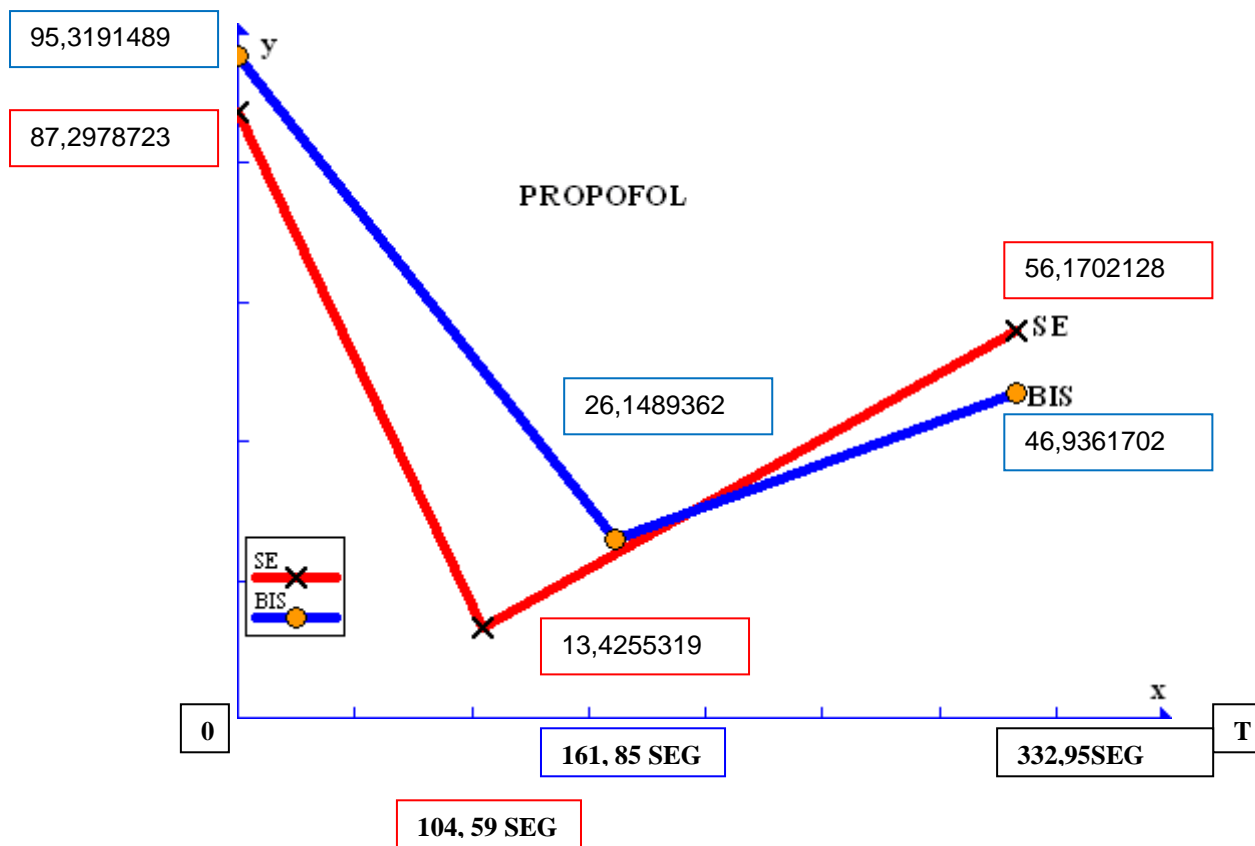


FIG 52 : En el caso del grupo “P”, aparece mayor discrepancia en la evolución de los registros de SE y BIS, los valores mínimos de SE son los menores de los tres grupos, alejándose de los de BIS y están mas separados en el tiempo que en el grupo “E”, alcanzándose antes. Además, el valor final de SE es mayor y el ascenso final presenta mayor pendiente.

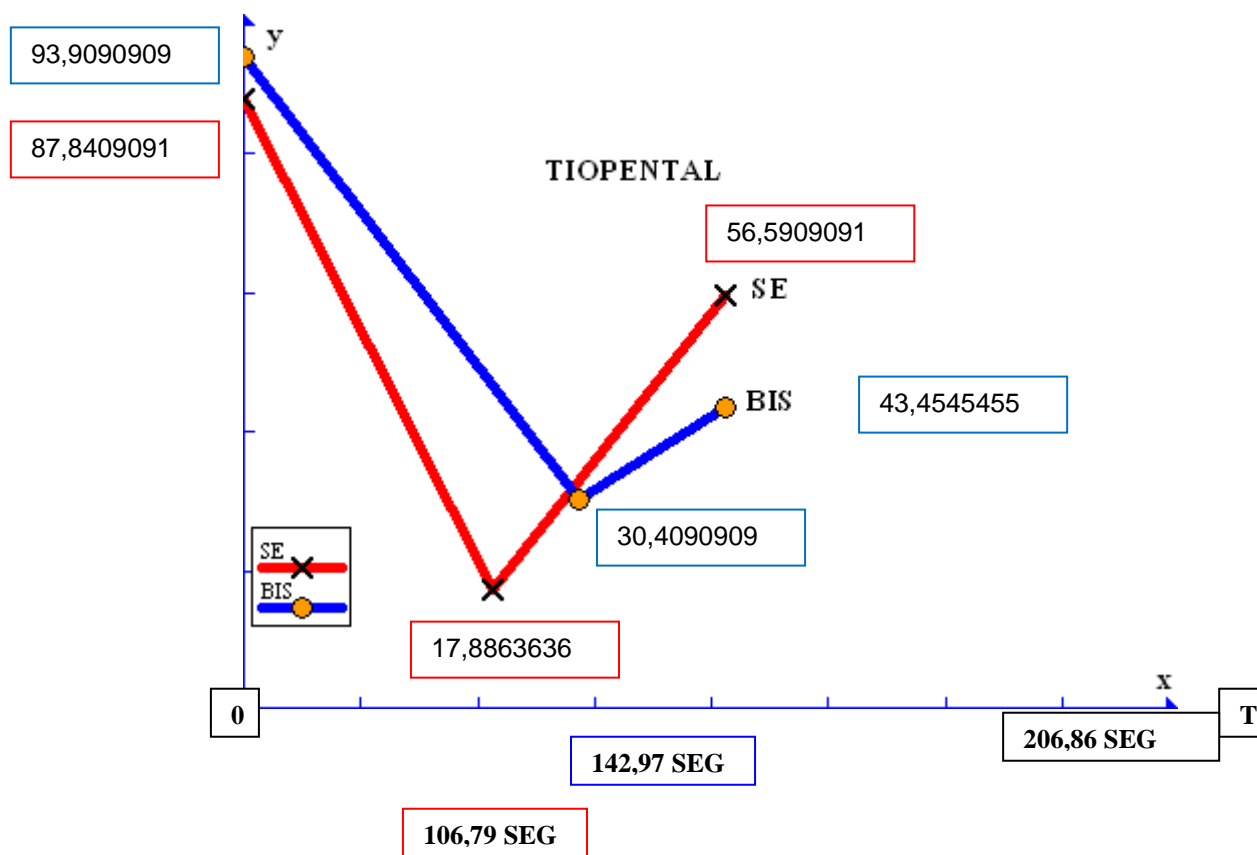


FIG 53: En el caso del grupo “T”, los resultados son parecidos al grupo “P”, pero las pendientes son aún mucho mas acentuadas porque la duración del registro es sensiblemente menor.

8.5. VALORES INICIALES DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO.

Los valores iniciales de BIS y SE fueron recogidos previamente a la administración de la premedicación. Hay que recordar que los valores teóricos máximos del BIS y de la SE son distintos, siendo 100 en el primer caso y 91 en el segundo. En todos los casos registrados presentaron concordancia en las medias, presentando total correlación entre los máximos de SE iniciales de los tres grupos (Tabla 22) y del BIS en los grupos “P” y “T” (Tabla 23) .

Analizando las medianas y rangos intercuartílicos ocurre lo mismo, mostrando datos exactamente iguales entre las medianas de los grupos “P” y “T” en relación al BIS.(Tabla 23) y también de la entropía (Tabla 22).

No hubo diferencias significativas entre los grupos ni entre los valores iniciales teóricos (100 para el BIS y 91 para la SE) y los valores observados, que fueron ligeramente inferiores (tres y cuatro unidades en las medianas del BIS y dos y tres en las de SE) (Tablas 22 y 23) .

TABLA 22: No existen diferencias apreciables entre las cifras iniciales de entropía de estado SE, mostrando medias y medianas similares con una desviación típica de 3,43.

grupo	N	min	max	media	DE	p50	p25	p75
E	38	81	91	87.78947	2.590606	89	87	89
P	47	74	91	87.29787	3.147911	88	87	89
T	44	65	91	87.84091	4.291382	88	87	91
Total	129	65	92	87.62791	3.427986	89	87	89
<i>Datos presentados con N (%) / media (DE)</i>								

TABLA 23: En el caso del BIS, las diferencias fueron algo mayores, sobre todo en relación a la media que fue algo menor en el grupo “T”, con una desviación típica ligeramente mayor. En ninguno de los casos las diferencias fueron relevantes.

grupo	N	min	max	media	DE	p50	p25	p75
E	38	85	99	94.94737	3.586366	96	94	97
P	47	80	98	95.31915	4.625573	97	96	98
T	44	64	98	93.90909	7.645695	97	94	98
Total	129	64	99	94.72868	5.605176	97	94	98
<i>Datos presentados con N (%) / media (DE)</i>								

8.6 VALORES MÍNIMOS DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO.

En relación a los valores mínimos de BIS y SE alcanzados en cada paciente, no sólo se recogen los valores; también se registra cual de los dos valores mínimos se alcanza antes y la diferencia de tiempo entre uno y otro valor.

8.6.1. Valores de bis mínimos.

Los valores de BIS mínimos fueron concordantes con una mediana similar dentro de unos rangos intercuartílicos también similares, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p=0,151$) a pesar de que en el grupo “T”, se concentraron las cinco cifras mas altas dentro de los BIS mínimos (Tabla24).

TABLA 24: No se observan diferencias estadísticamente significativas entre las cifras mínimas de BIS alcanzadas con los tres inductores.

grupo	N	min	max	mean	sd	p50	p25	p75
E	38	10	39	26.86842	7.132609	27.5	26	30
P	47	11	40	26.14894	5.633667	27	22	31
T	44	16	49	30.40909	11.20074	29	23	34
Total	129	10	49	27.81395	8.476777	27	23	31

8.6.2. Valores de SE mínimos.

En el caso de los valores mínimos de Entropía de estado, sí que aparecen diferencias reseñables estadísticamente significativas ($p<0,001$), apareciendo una mediana sensiblemente menor en el grupo “P”, que en los grupos “T” y “E”. Esta misma tendencia aparece en las medias, con una desviación típica similar en los tres grupos. Aplicando el test de “U-man Whitney”, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de SE mínimas de los grupos “P” y “T”, siendo las del grupo “P” menores con una significación

estadística reflejada en una $p < 0,001$. Esta misma diferencia aparece en la comparativa entre las cifras del grupo “P” y “E” (las cifras de SE mínimas son menores en el grupo “P” con una $p < 0,001$). Entre los grupos “E” y “T”, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,126$) (TABLA 25).

TABLA 25: En las cifras de SE mínimas, aparecen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos y entre el grupo “P” y los otros dos “T” y “E”.

grupo	N	min	max	media	DE	p50	p25	p75
E	38	2	41	20.36842	8.329112	19	14	27
P	47	6	44	13.42553	6.244109	13	10	15
T	44	6	34	17.88636	6.485102	18	12	22.5
Total	129	2	44	16.99225	7.518203	16	11	22

$P < 0,001$

8.6.3. Relación entre los valores de BIS y de SE mínimos en valores y tiempo.

Intentamos valorar la concordancia de los valores de BIS y SE mínimos tanto en el valor numérico de las unidades mostradas por el monitor como en el tiempo en que se consiguen las cifras mínimas con ambos sistemas tras la administración de los tres inductores. Posteriormente comparamos los tres grupos de acuerdo a los dos criterios.

Respecto a la concordancia en los valores mínimos de BIS y SE, tomamos como válido inicialmente un intervalo de ± 10 unidades dentro del cual consideramos que hay concordancia entre los valores. Este intervalo de diez unidades, se consideró al tener en cuenta que la entropía de estado partía de una cifra basal teóricamente nueve unidades menor que BIS, y además, en todos los trabajos aparecía una cierta diferencia dentro de la concordancia global, entre las cifras ofrecidas por uno y otro sistema (335) .

En ninguno de los grupos hubo concordancia significativa utilizando este intervalo con un porcentaje global de 42,6% en que ambos valores se encontraron agrupados en menos de diez unidades y un 57,36 % en que no hubo concordancia tomando ese intervalo. Aunque el grupo “P” fue el que menor número de concordancias presentó y el “E” el que más, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos, con una $p=0,07$ (Tabla 26).

TABLA 26: Los valores en rojo corresponden al porcentaje de pacientes que mostraron concordancia entre los valores mínimos de BIS y SE. No hubo diferencias significativas entre los tres grupos. En los tres casos la concordancia fue baja.

GRUPO	no concordan	concordan	Total
E	16	22	38
	42. 11	57. 89	100. 00
P	31	16	47
	65. 96	34. 04	100. 00
T	27	17	44
	61. 36	38. 64	100. 00
Total	74	55	129
	57. 36	42. 64	100. 00
<i>Pearson chi2 = 5.3244 P = 0.070</i>			

En relación a la concordancia en el tiempo, se pretende analizar si los valores mínimos de BIS y SE se alcanzan al mismo tiempo. Este intervalo concreto de veinte segundos se tomó porque estaba incluido en el de demora de obtención de datos de SE y era mayor que la ventana interna de cambio calculada para BIS y porque los trabajos previos publicados habían arrojado datos discordantes en cuanto al tiempo necesario para alcanzar cifras mínimas en ambos monitores (238) , pero nos parecía un tiempo razonable para

suministrar información útil en un corto proceso como la inducción anestésica ya que está dentro del tiempo medio de respuesta de ambos monitores.

Con este intervalo, sólo en el grupo “E”, se encontraron más del 50% de los valores mínimos de SE y BIS dentro de los 20 segundos. En ningún caso hubo concordancia reseñable, de hecho, ésta fue menor que en el caso de los valores. Entre los tres grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,193$ (Tabla 27).

Analizando simultáneamente la concordancia en valores con un intervalo de ± 10 unidades y en el tiempo ± 20 segundos, no hubo concordancia entre los valores mínimos de SE y BIS, ni diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. $p=0,092$ (Tabla 28 y 29) .

TABLA 27: No hubo concordancia entre la consecución del valor mínimo de SE y BIS en un entorno de veinte segundos para ninguno de los grupos.

GRUPO	no concordan	concordan	Total
E	17	21	38
	44. 74	55. 26	100. 00
P	30	17	47
	63. 83	36. 17	100. 00
T	26	18	44
	59. 09	40. 91	100. 00
Total	73	56	129
	56. 59	43. 41	100. 00

Pearson $\chi^2 = 3.2881$ $P= 0.193$

TABLA 28 : El análisis simultáneo de la coincidencia de los mínimos de SE y Entropía en un intervalo de ± 20 segundos y con una diferencia máxima de ± 10 unidades muestra una baja concordancia puesto que solo el 17,05% de los pacientes cumplen estas condiciones. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

GRUPO	no concuerdan	concuerdan	Total
E	28	10	38
	73. 68	26. 32	100. 00
P	43	4	47
	91. 49	8. 51	100. 00
T	36	8	44
	81. 82	18. 18	100. 00
Total	107	22	129
	82. 95	17. 05	100. 00
<i>Pearson chi2 = 4. 7690 P = 0. 092</i>			

TABLA 29: Mientras sólo el 17,05 % de los pacientes alcanzan simultáneamente los valores mínimos de SE y BIS (considerando un intervalo de +/- 10 unidades) y alcanzan éstos en un tiempo similar (diferencia entre ambos valores menor de +/- 20 segundos), el 31,05% de los pacientes no coinciden en sus valores numéricos mínimos de SE y BIS, ni en el tiempo que tardan en alcanzar éstos dentro del intervalo especificado.

	noconcuerdan 20s	concuerdan 20s	Total
noconcuerdan 10u	40	34	74
	31. 01	26. 36	57. 36
concuerdan 10u	33	22	55
	25. 58	17. 05	42. 64
Total	73	56	129
	56. 59	43. 41	100. 00

Viendo los pobres resultados obtenidos respecto a la concordancia, tanto entre los valores mínimos de SE y BIS, como en el tiempo necesario para alcanzar éstos, decidimos ampliar las condiciones de coincidencia a +/- 15 unidades y +/- 40 segundos ; este intervalo ampliado a 15 unidades sigue permitiendo una diferencia que se encuentra dentro del rango de unidades entre los valores mínimos y máximos recomendados para considerar una adecuada profundidad hipnótica (40U-60U).

En este caso, aumentaron notablemente las coincidencias, sobre todo en valores , un 71,32% del total (Tabla 30). Referente a la concordancia en el tiempo, dentro del entorno de 40 segundos, fueron el 62,02% los pacientes los que cumplieron estas condiciones (Tabla 31). En ambos casos las cifras menores de coincidencia se dieron en el grupo “P”, presentando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la concordancia en unidades con una $p=0,011$ (Tabla 30).

TABLA 30: La coincidencia de los valores mínimos de BIS y SE, en un entorno de 15 unidades fue del 71,32% para todos los grupos, con 86,84% en el grupo “E” y 57,45% en el grupo “P”, mostrando diferencias significativas entre estos dos grupos.

GRUPO	15u no concuerdan	concuerdan	Total
E	5	33	38
	13. 16	86. 84	100. 00
P	20	27	47
	42. 55	57. 45	100. 00
T	12	32	44
	27. 27	72. 73	100. 00
Total	37	92	129
	28. 68	71. 32	100. 00
<i>Pearson chi2 = 8. 9407 P = 0. 011</i>			

TABLA 31: La coincidencia de los valores mínimos de BIS y SE en un entorno de 40 segundos fué del 62,02%, no mostrando diferencias significativas entre los tres grupos.

GRUPO	40seg	no concuerdan	concuerdan	Total
E		15	23	38
		39.47	60.53	100.00
P		21	26	47
		44.68	55.32	100.00
T		13	31	44
		29.55	70.45	100.00
Total		49	80	129
		37.98	62.02	100.00
<i>Pearson chi2 = 2.2607 P = 0.323</i>				

Si analizamos la coincidencia en un entorno global de +/- 15 unidades y +/- 40 segundos, las concordancias disminuyen a un 40,31% para el conjunto de los tres grupos, no mostrándose diferencias significativas entre los mismos(Tabla 32).

TABLA 32: El porcentaje de individuos coincidentes en las cifras mínimas de SE y BIS con un rango de +/- 15 unidades y simultáneamente coincidentes en el momento de alcanzar este mínimo con los dos monitores (en un intervalo de +/- 40 segundos), fue del 40,31%. Los pacientes que no coincidieron ni en valor ni en tiempo fueron el 6,98% del total.

	40 segundos		
15 unidades	no concuerdan	concuerdan	Total
no concuerdan	9	28	37
	6.98	21.71	28.68
concuerdan	40	52	92
	31.01	40.31	71.32
Total	49	80	129
	37.98	62.02	100.00

9. DISCUSIÓN.

Se puede considerar que la muestra, aunque finalmente quedase reducida a ciento treinta y siete pacientes fué suficientemente amplia y además presentó una distribución homogénea entre los tres grupos, tanto en número como en edad, sexo, índice de masa corporal y clasificación ASA. Es cierto que en los tres grupos hubo una mayoría de mujeres y que esta mayoría era mas acentuada en el grupo “P”, pero no encontramos ningún trabajo que refiriera diferencias significativas entre los sexos referentes a las variables recogidas en nuestro trabajo utilizando estos fármacos.

Esta homogeneidad de los tres grupos se refleja también en las cifras iniciales de BIS espectral y Entropía de estado SE, tomadas previamente a la administración de la premedicación que, en la práctica resultó realmente en una comparativa global con los valores teóricos basales en el paciente despierto de ambos sistemas de monitorización. Esta comparación mostró valores sólo ligeramente inferiores a los reseñados por los fabricantes, (100 para el BIS y 91 para la SE) (Fig 30 bis y 38). Esto no sólo concuerda con las especificaciones de los fabricantes (102,,333), sino también con la mayoría de comparativas entre ambos sistemas (300-301,302,307) .

Habíamos mantenido como hipótesis, haciendo uso de los criterios reflejados en el apartado de “pacientes y métodos” que la duración del registro de Entropía espectral y BIS debería ser similar en todos los grupos, dada la concordancia general mostrada en la mayoría de estudios entre la monitorización con BIS espectral y Entropía, particularmente en la inducción (300-301,302,303,307) y las características farmacocinéticas de los tres inductores recogidas en la literatura (293,298-299) y así ocurrió con los grupos “E” y “P” en los que la inducción se había realizado con Etomidato y Propofol; sin embargo, en el grupo “T”, el intervalo de tiempo en que el paciente tiene una adecuada profundidad hipnótica, guiándonos por la monitorización derivada del EEG procesado, tras ser inducido con un bolo de tiopental es sensiblemente menor, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los otros dos grupos. Este resultado concuerda con trabajos publicados que describen una superficialización mas rápida con tiopental en el proceso de inducción (230, 238). Por tanto, la relación entre la duración de

acción de los inductores en un entorno de seguridad en cuanto a profundidad hipnótica expresada en valores de BIS espectral y entropía, se encuentra dentro de lo esperado, teniendo presente la exclusión de algunos pacientes inducidos con Etomidato que no alcanzaron valores inferiores a cincuenta. Desconocemos el resultado de haber esperado más de ciento ochenta segundos desde el inicio de la administración del inductor para interrumpir el registro de estos pacientes, pero la correlación encontrada entre la duración del registro en el grupo inducido con Propofol y los pacientes inducidos con Etomidato que sí pasaron el corte, nos lleva a pensar que el momento elegido para el mismo fué correcto y que estos pacientes probablemente nunca hubieran descendido por debajo de esos niveles sin haber administrado dosis suplementarias de fármacos hipnóticos.

Fue precisamente esta primera causa de suspensión y retirada del estudio definida en no alcanzar valores presumiblemente adecuados de profundidad hipnótica, algo que habíamos considerado como probablemente excepcional y producto de artefactos puntuales. Así parece en lo referente a los grupos “T”, en el que sólo aparece un paciente que cumple este criterio y “P” en que no hay ninguno. Sin embargo, como hemos comentado, en el grupo “E” aparece un número considerable de pacientes que no muestra el esperado descenso de las cifras de BIS y entropía, en concreto siete pacientes, lo que constituye un porcentaje apreciable del 15,56% de la muestra correspondiente a los pacientes inducidos con etomidato y una diferencia muy significativa respecto a los otros dos grupos. Estos datos concuerdan, al menos parcialmente con trabajos publicados previamente (304,343) . La razón que se aduce en la mayoría de estos trabajos para explicar el pobre descenso de las cifras de BIS y, sobre todo de entropía, es la aparición de mioclonias tras la administración de etomidato (343) . pero esta explicación no parece plausible en nuestro caso ya que utilizamos la entropía de estado y no la de respuesta como en otros trabajos (307), precisamente para evitar la interferencia de las frecuencias correspondientes a la electromiografía que se produce en algunos casos con la entropía de respuesta (RE). Aún así, no podemos obviar que, aunque menos que RE, tanto BIS como SE, también pueden artefactarse por la contracción muscular, ya que en algunos casos el EMG puede solapar su frecuencia (203,207, 337,344-346).

Es importante recordar que todos los pacientes retirados por esta causa mantuvieron cifras simultáneamente elevadas de BIS y entropía espectral SE, y este efecto no se observó de forma aislada con uno sólo de los tipos de monitorización en ningún caso, lo que no parece favorecer una explicación basada en la influencia de artefactos. Además, sólo uno de los siete pacientes que no alcanzaron cifras inferiores a 50 de BIS espectral y Entropía de estado, presentó alguna respuesta en la monitorización de la profundidad de la relajación neuromuscular con tren de cuatro (TOF) a los ciento ochenta segundos de comenzar la infusión del inductor, concretamente una sólo respuesta, mientras los otros seis tenían abolidas las cuatro respuestas en el momento de suspender el registro; por tanto no parece ser la interferencia producida por la contracción muscular, la causante del fenómeno observado. Estos siete pacientes son retirados del grupo para no sesgar los resultados, particularmente de la duración del registro.

Aunque se conoce desde hace tiempo que Etomidato produce algunos efectos electrofisiológicos particulares que lo diferencian de otros inductores, como la mayor prolongación de la actividad tónico-clónica tras terapia electroconvulsiva o su efecto de elevación de la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales y de un menor descenso de esta amplitud en los potenciales evocados motores (347-350), no parece ejercer una respuesta singular respecto a otros inductores en el electroencefalograma que explique el fenómeno observado (264) .

La posibilidad de que la monitorización de TOF del módulo S/5 de GE Healthcare ® no tuviera toda la sensibilidad que fuera deseable y además las señales producidas por la contracción muscular produjeran mas artefactos de los esperados en las cifras de SE y BIS; nos parece una explicación poco probable.

Una vez retirados estos pacientes que no alcanzaron niveles confiables de profundidad hipnótica, supusimos que los cambios en los valores ofrecidos por ambas monitorizaciones y su evolución en el tiempo habría de ser similar, habiendo escogido la Entropía de estado para la comparativa con el monitor de BIS espectral por las razones explicitadas en el apartado de “pacientes y

métodos” (205 ,302,319) .Parecía lógico que esta evolución se viese reflejada en unas causas de suspensión que coincidieran en todos los grupos y que mayoritariamente se debieran a ascensos simultáneos del BIS y SE, ya que ninguno de los inductores utilizados provoca “per sé”, variaciones hemodinámicas compatibles con un ascenso de la frecuencia cardiaca o de la tensión arterial mayor del 20% (238,293,313-321). Además, la evolución de los registros de BIS y SE se supone que deberían ser concordantes y presentar una correlación adecuada (300,305-310,350). Tras reflejar una primera diferencia muy reseñable en el grupo inducido con Etomidato, como fué la retirada inicial del 15,56% de los pacientes, hay que señalar respecto a las causas de suspensión previstas, que en todos los casos de pacientes cuyo registro fue suspendido porque uno de los dos monitores, independientemente del valor del otro, elevase su dígito hasta una cifra igual o mayor a sesenta, (cuarenta y cuatro pacientes, 34,11% del total), esta interrupción se debió al ascenso del valor aislado de entropía de estado SE, con mayor frecuencia en los grupos “P” y “T”.

Esta discrepancia entre la cifra final de entropía de estado SE y BIS espectral, parece venir dada por un ascenso más precoz de la cifra de SE y es acorde con las referencias de la literatura en que la entropía se ha mostrado más sensible a las variaciones de la profundidad hipnótica y mejor predictor que el BIS en la fase de educación anestésica o despertar (291-292, 300-301, 336-337).

Esta precocidad en la respuesta de la SE, podría por tanto, tener relación con las cifras finales globales de BIS espectral y entropía de estado SE, que muestran diferencias importantes, siendo superiores los valores finales de SE particularmente en el grupo de pacientes inducidos con Tiopental. El grupo inducido con Etomidato muestra una sensible mayor concordancia en los valores finales arrojados por ambos monitores. Este comportamiento podría ser debido a que muchos de estos valores fueron tomados antes de alcanzar la cifra de cincuenta por elevación de la frecuencia cardiaca o la tensión arterial, que fué causa de suspensión muy prevalente en este grupo.

Aunque en todos los casos en que la suspensión se debió a la elevación de uno de los parámetros derivados del EEG procesado, éste parámetro fué la entropía de estado SE, tanto ésta como BIS mostraron la suficiente

concordancia en el tiempo para que la elevación simultánea de ambos parámetros fuera la causa más frecuente de suspensión del registro en los grupos inducidos con propofol y tiopental, con veintiocho y veintidós pacientes respectivamente, lo que parece acorde con la literatura publicada (300,305-310, 336, 350) . Por tanto, se puede afirmar que en una mayoría de pacientes se mostraron mayoritariamente los primeros signos de supuesta superficialización a través de la monitorización del EEG procesado previamente a cualquier repercusión hemodinámica apreciable.

En el grupo “E”, la elevación simultánea de BIS y SE también fue más frecuente que la elevación aislada de SE, sin embargo, en este grupo, la suspensión por aumento de la frecuencia cardiaca superó en número de pacientes a la motivada por el ascenso simultáneo de BIS espectral y entropía de estado SE. La finalización del registro por la elevación de las constantes hemodinámicas por encima del 20% de las iniciales, fue una causa de cese de la recogida de datos que se incluyó porque podría mostrar signos clínicos de superficialización que no se reflejaran en las cifras de BIS espectral y entropía de estado SE. Esta causa se presentó en un paciente del grupo “P” y en cinco del grupo “T”. En general, el fenómeno más frecuentemente observado fue un ligero descenso tanto de la frecuencia cardiaca como de la tensión arterial, acorde con algunos trabajos publicados (351) ,y en contradicción con otros trabajos, particularmente referentes a tiopental en los que se encuentra predominio de una ligera taquicardia (293) .

Ninguno de estos seis pacientes citados, presentó una elevación simultánea de frecuencia cardiaca y tensión arterial (hay que recordar que en todos los pacientes en que se suspende el registro por elevación de la frecuencia cardiaca, se espera a que finalice la toma simultánea de presión no invasiva para considerar si ésta es también elevada, aunque el momento de aumento de la frecuencia cardiaca se considere como el de suspensión).

Sin embargo, el grupo “E”, inducido con Etomidato, vuelve a presentar un comportamiento no esperado con catorce pacientes en los que se suspende el registro por aumento aislado de la frecuencia cardiaca y tres casos por aumento de la tensión arterial media, (sólo un paciente del grupo “T” y ninguno

del grupo “P” presentaron elevación de la presión arterial media superior al 20% de la inicial.) De esta manera, que podríamos calificar como sorprendente, en el grupo inducido con Etomidato, la elevación de la frecuencia cardiaca por encima del 20% de la inicial es la primera causa de suspensión. Hay que recordar que, como se detalló en el apartado de resultados, ninguno de los casos de elevación de la frecuencia cardiaca fué acompañado de un descenso de la tensión arterial que justificase esta elevación como efecto reflejo.

Con las condiciones reseñadas, resulta complejo dar una explicación a estos resultados, ya que los pacientes no se vieron sometidos a mas estímulos que la ventilación manual con mascarilla y bolsa-reservorio, y no muestran signos de elevación de BIS y SE, que en otros trabajos donde el paciente es más estimulado, sí serían justificables (337,352) . Todo ello en un grupo (“E”), que había presentado previamente un número alto de pacientes en los que las cifras de BIS y SE no habían descendido y debieron ser retirados. Parece que en aquellos en que este descenso sí sucede en la forma prevista similar a los otros grupos, el ascenso posterior es más lento y, en muchos casos, no precede a los signos sugestivos de superficialización que suponen la elevación de las variables hemodinámicas como sucede en la mayoría de casos de los grupos “P” y “T”.

Estos datos parecen sugerir que, o bien los pacientes tienen menor profundidad hipnótica que la indicada por las cifras de BIS espectral y entropía de estado SE (aquellos en los que descienden estas cifras y quizá aquellos en los que no descienden), lo cual implicaría la no adecuación de estos monitores para valorar la profundidad hipnótica alcanzada con la administración de etomidato; o bien la elevación de la frecuencia cardiaca y la presión arterial se deben a causas distintas a la superficialización. Esta última posibilidad no está previamente descrita como efecto farmacológico producido por el etomidato.

En estos pacientes cuya inducción se realiza con Etomidato, quizá unos criterios de interrupción por variación de parámetros hemodinámicos menos restrictivos resultase en unos resultados más acordes con los otros grupos. Aunque también resultara particularmente interesante recoger un mayor número de casos y continuar el registro de BIS y SE tras la interrupción del registro por elevación de los parámetros hemodinámicos, sería de dudosa

ética continuar tras la elevación de la frecuencia cardiaca o tensión arterial sin administrar ningún hipnótico suplementario.

Hay que recordar que en ningún caso se produjo una elevación simultánea de frecuencia cardiaca y tensión arterial y que los cuestionarios similares a los realizados en otros trabajos, realizados a los pacientes para diagnosticar posibles casos de despertar intraoperatorio, (326,352) fueron siempre negativos, concordando con aquellas publicaciones que excluyen la posibilidad de memoria con valores de BIS o SE inferiores a sesenta (328-31).

Todos estos datos sugieren que el fenómeno observado pudiera deberse a superficialización excesiva, pero debemos tener en cuenta que una elevación de la presión arterial media o de la frecuencia cardiaca por encima del 20% de la inicial no deberían representar un grado de estrés compatible con un despertar intraoperatorio, y, desde luego, no con una situación que se reflejase en recuerdo explícito.

Por tanto, cabe reconocer en las causas de suspensión recogidas en los grupos "P" y "T", el reflejo de una concordancia entre BIS y SE reflejada en su ascenso simultáneo como primera causa de suspensión del registro, seguida del ascenso aislado de SE, que podría ser reflejo de la fiabilidad del monitor de entropía como predictor de superficialización (300-301, 307,336-337) .Esto parece verse corroborado por mayores cifras finales en todos los grupos de entropía de estado SE que del índice de BIS espectral. Sin embargo en el grupo "E", inducido con Etomidato, se observan numerosos casos de aumento de la frecuencia cardiaca (primera causa de suspensión en este grupo) y de la tensión arterial sin que aumenten las cifras de BIS y SE; todo ello, curiosamente, después de que numerosos pacientes fueran eliminados por no descender las cifras de SE y BIS; estos datos no parecen corroborar las conclusiones de algunos trabajos que consideran el EEG procesado, y particularmente el BIS espectral como una buena guía durante la inducción con Etomidato (304, 353) .

La profundidad hipnótica alcanzada con los tres inductores parece ser equivalente si nos guiamos por la comparativa de los valores de BIS mínimos, alcanzados en cada grupo, que fué similar y sin diferencias estadísticamente

significativas; algo acorde con los trabajos publicados sobre los efectos de estos tres fármacos como hipnóticos (300-304).

Sin embargo, comparando las cifras mínimas de SE, no se ven refrendados los datos previos obtenidos con las cifras mínimas de BIS, ya que, por una parte las cifras mínimas de SE son sensiblemente menores a las de BIS en los tres grupos y, por otra, al comparar las cifras mínimas de SE entre grupos, éstas sí presentan diferencias estadísticamente significativas, siendo las cifras mínimas del grupo “P” sensiblemente menores que las del grupo “T” y “E”, mientras que no hubo diferencias entre estos dos últimos grupos.

Estas cifras, no parece que sean el reflejo de una mayor profundidad hipnótica conseguida con el propofol en relación a tiopental y/o etomidato, ya que no tienen su equivalencia en las cifras de BIS, como hemos referido y podría tener relación únicamente con una aparente discordancia en las cifras mínimas con este fármaco en concreto. Esta discrepancia entre las cifras mínimas de BIS y Entropía de estado se refleja claramente en la comparativa realizada entre ambas, en la que para considerar las cifras de BIS y SE mínimas como coincidentes en valores habíamos aceptado inicialmente un entorno de diez unidades que posteriormente hubo que aumentar a quince debido a la poca concordancia encontrada en los tres grupos, particularmente en el inducido con Propofol.

Realmente la diferencia entre los valores mínimos aportados por ambos sistemas durante la inducción anestésica se mostró muy amplia, pero la concordancia aumentó considerablemente (casi un 30% más), al ampliar el intervalo considerado como “de coincidencia” en sólo cinco unidades (de diez a quince unidades); mostrando que posiblemente la diferencia que quepa esperar en la gran mayoría de casos sea de quince a veinte unidades, representando un margen de seguridad aparentemente suficiente, en cuanto a los valores mínimos alcanzados y podría ser resultado, entre otros factores, de unas cifras iniciales de Entropía de estado menores a las de BIS espectral en un periodo de registro relativamente corto como es el relativo a la inducción, ya que posteriormente a alcanzar el mínimo, su recuperación en cifras absolutas es

igual o incluso mas rápida que la de BIS, dando cifras finales mas elevadas en muchos casos.

Estos datos que muestran una mayor caída de los valores de SE respecto a los de BIS en la inducción, son similares a los recogidos en otros trabajos con diferentes fármacos (301) ,y el posterior ascenso más rápido de SE, concuerda con algunos trabajos publicados (307) pero no coincide con otros (305) .

Si consideramos el punto en el tiempo en el que se alcanzan estas cifras mínimas de SE y BIS, parece que aunque la evolución global del registro pueda tener similar significación, los valores mínimos alcanzados por ambos sistemas son muy distantes en el tiempo, particularmente en los pacientes inducidos con propofol; de hecho, el número de pacientes que alcanzaron sus cifras mínimas de BIS y SE de forma coincidente en el tiempo (en un entorno considerado inicialmente de veinte segundos), fue aún menor que el de aquellos que coincidieron en la cifra mínima (en un intervalo de diez unidades), y como en el caso de los valores absolutos, las mayores coincidencias se dieron en el grupo “E” inducido con Etomidato y las menores en los pacientes inducidos con Propofol.

Esta discordancia mostrada en todos los grupos, parece indicar una falta de coherencia de ambos sistemas en el entorno de los valores mínimos alcanzados tanto en números absolutos como en el tiempo necesario para alcanzar estos valores puesto que si consideramos ambas condiciones inicialmente planteadas de forma simultánea (concordancia en diez unidades y coincidencia dentro de veinte segundos), observamos que son bastantes mas pacientes los que no coinciden ni en valores ni en tiempo (31,05%), que el 17,05% que cumplieron ambas condiciones. Los resultados obtenidos en nuestro estudio podrían deberse a una muestra insuficiente y al distinto intervalo de tiempo utilizado por ambos sistemas para analizar los datos, aunque ambas condiciones también están presentes en otros estudios publicados cuyos resultados, sin embargo, divergen de los nuestros (304) .

Una vez comprobada la poca cantidad de pacientes que alcanzan sus cifras mínimas de BIS y SE simultáneamente, considerando como tal una cercanía de veinte segundos o menos, decidimos seguir la misma estrategia que con los

valores y ampliar este intervalo de coincidencia hasta cuarenta segundos, tiempo que se encuentra muy cerca del máximo tiempo de respuesta admitido por ambos fabricantes para sus monitores, y bastante superior al tiempo promedio del 50% de la ventana interna de cambio de BIS espectral que estaría en siete minutos y medio, aunque como sabemos, se trata de una combinación de señal analizada y señal “por analizar” en relación 75% / 25% (354) que puede representar una máxima demora de sesenta segundos similar a la entropía de estado SE (195, 334) .

Este aumento del intervalo a cuarenta segundos, supuso un ascenso del número de pacientes que alcanzaron sus cifras mínimas de BIS y SE dentro del mismo del 41,43% al 62,01 %, respecto al inicialmente considerado de veinte segundos. Esta mejora en la concordancia en el tiempo para obtener las cifras mínimas con ambos monitores es menor que la que se obtuvo con la coincidencia en los valores, y es realmente pobre teniendo en cuenta que un incremento de veinte segundos (un 100% del inicialmente considerado), consigue una elevación de las cifras de coincidencia que no alcanzan el 20% y considerando una permisividad de quince unidades y cuarenta segundos, menos del 50% de los pacientes muestran unas cifras de BIS y SE agrupadas en estas condiciones, si bien sólo el 6,98% del total no coincidieron en ninguna de las dos circunstancias. Si creíamos que las cifras mínimas de BIS y SE, en un proceso relativamente corto como la inducción, se encontrarían agrupadas en un entorno relativamente pequeño de valores y tiempo al expresar las mismas condiciones de rápida pérdida de conciencia, nos equivocamos, y la coincidencia entre ambos sistemas en este punto fué pequeña, alcanzando distintas cifras mínimas (sensiblemente menores para SE), y en diferente momento (mas precoz para SE). Debemos recordar después de esta discusión que como hemos señalado, en el grupo “E” inducido con Etomidato, se alcanzan los máximos niveles de concordancia entre las cifras mínimas de BIS y SE, en el entorno de tiempo en que se consiguen estos valores mínimos y en la cercanía entre los valores finales de ambos monitores; y que todos aquellos pacientes de este mismo grupo en que no disminuyeron las cifras de BIS y SE por debajo de cincuenta, mostraron esta característica de forma coherente en ambos monitores, mostrando a lo largo de la evolución de los registros una concordancia global mucho mayor entre los valores de ambos monitores y

tiempos necesarios para alcanzar estos valores en el grupo “E”, que en los otros dos grupos “P” y “T”; aún así, las cifras mínimas de SE son inferiores a BIS y se alcanzan antes, y las cifras finales de SE son superiores como en los otros dos grupos.

Tras alcanzar los valores mínimos de BIS espectral y Entropía de estado SE, se produce un ascenso de las cifras de SE de forma muy acusada, puesto que parte de valores inferiores a los de BIS en sus puntos mínimos de inflexión (Figs 51,52 y 53). Esta situación provocó que tras la elevación de las cifras de BIS y SE por encima de cincuenta, la causa más frecuente de suspensión en los grupos “P” y “T”, fuera la elevación de SE por encima de sesenta, coincidiendo con unas cifras finales de SE mayores que las de BIS en los tres grupos.

Este fenómeno es más llamativo en el caso del Tiopental ya que, aunque las cifras finales de entropía de estado SE de ambos grupos fueron similares, la duración del registro en el grupo “T” es menor por lo que el ascenso de las cifras de SE se produce de forma muy rápida (Fig 53).

El hecho de que los registros de BIS sean similares en los tres inductores, pudiera sugerir una mayor fiabilidad global de esta monitorización durante todo el proceso de inducción. En cuanto a la Entropía de estado, no existe la misma similitud con los tres inductores puesto que los valores mínimos de SE tras la administración de Propofol son, como hemos visto, muy inferiores a los obtenidos con los otros dos inductores. Parece pues, que SE responde antes a las variaciones de la profundidad hipnótica puesto que en todos los casos las cifras mínimas de SE fueron inferiores a las de BIS y se alcanzaron antes, mientras las cifras finales de SE fueron superiores a las obtenidas con BIS.

10. CONCLUSIONES.

- 1º En aquellos pacientes cuya inducción se realizó con Propofol o Tiopental, tanto BIS como Entropía de Estado constituyeron una guía fiable para valorar la adecuación de la profundidad hipnótica alcanzada, ya que sus valores, en la mayoría de casos ascendieron antes de experimentar cambios clínicos o hemodinámicos que pudieran expresar algún grado de superficialización que derivase en despertar intraoperatorio previo o durante la intubación endotraqueal; y todo ello, a pesar de que el comportamiento de los registros de BIS espectral y Entropía de Estado difieren entre sí, particularmente en sus cifras mínimas tras la administración de los tres fármacos a las dosis habitualmente utilizadas en clínica para la inducción anestésica y que el comportamiento de los registros aislados, tanto de BIS espectral como, sobre todo, de Entropía de Estado tampoco fué igual con los tres inductores;
- 2º El grado de profundidad anestésica alcanzado, según los registros de BIS y Entropía de Estado, se mantiene el tiempo suficiente para conseguir unas condiciones de intubación endotraqueal adecuadas con el bolo inicial de los tres inductores a las dosis habitualmente utilizadas; sin embargo, este tiempo aún siendo suficiente, es sensiblemente mas corto en los pacientes que recibieron Tiopental. Esto concuerda con estudios previos aunque podría deberse a una muestra insuficiente.
- 3º Entropía de Estado puede ser un parámetro que aporte mayor seguridad al ascender más precozmente pero que sea menos fiable a la hora de valorar el grado exacto de profundidad hipnótica cuando el nivel de conciencia es muy bajo ya que los niveles máximos de profundidad hipnótica alcanzados con la administración en bolo de Tiopental y Propofol son similares, si nos guiamos por los valores de BIS, que además coinciden con los del grupo inducido con Etomidato; sin embargo, en el caso de la Entropía de Estado, ésta arroja valores

mínimos tras la administración de Propofol muy por debajo de los obtenidos con los otros dos inductores.

- 4º Tanto BIS como Entropía de Estado deberían ser consideradas como parámetros que orientan de forma similar y, sin duda útil sobre la tendendencia que siguen los niveles de profundidad hipnótica a lo largo del proceso de inducción pero no del grado exacto que alcanzan estos niveles en cada momento, como muestra la poca concordancia entre los valores mínimos de BIS y Entropía de Estado y del momento en que se alcanzan estos valores con ambos monitores.
- 5º No podemos recomendar la monitorización de BIS o Entropía de estado como guía única durante la inducción anestésica realizada con Etomidato a las dosis habituales, ya que en ambos monitores, la evolución del registro se mostró impredecible en este grupo. Un número importante de pacientes no alcanza valores que pudieramos considerar seguros, y en muchos casos de aquellos en los que sí se alcanzan estos valores, los parámetros hemodinámicos, sobre todo la frecuencia cardiaca, aumentan sin que BIS y Entropía de estado, lo hagan previamente.

11. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Brodsky JB. What intraoperative monitoring makes sense ?.Chest. 1999; 115:101-105.
- 2.- Plomley F. Operations upon the eye. Lancet.1847; 1:134.
- 3.- Gómez Tolón J, Carreras Gargallo A. Neurogénesis y estructura modular de la conciencia. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2003 ;23: 91-107.
- 4.- Baars BJ. In the theatre of consciousness: Global Workspace Theory, a rigorous scientific theory of consciousness. Journal of Consciousness Studies. 1997; 4 :292-309.
- 5.- Webster B. Review of The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul by Francis Crick.Psyche.1995; 2:121-124
- 6.- Lin JS, Anacleto C, Sergeeva OA, Haas HL. The Waking Brain: an update. Cell Mol Life Sci. 2011;68 : 2499-512.
- 7.- Moruzzi, G. Reticular influences on the EEG, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1964. 16 : 2-17.
- 8.- Newman J. Putting the puzzle together: Part I. Journal of Consciousness Studies.1997; 4 : 47-66.
- 9.- Newman J.: Putting the puzzle together: Part II.Journal of Consciousness Studies.1997; 4 : 100-21.
- 10.-Jaspers HH. Unespecific talamocortical relation. En: Field J, Magoun HW, Hall VE. Washington Handbook of Neurophysiology 1ª ed., American Psychological Society. 1987.
- 11.- Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. Science 2008; 322: 876-880.
- 12.- Eger EI, Sonner JM. Monitoring Consciousness Anaesthesia defined (Gentlemen, this is no humbug). Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2006; 2 : 23-29.
- 13.- Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct?. Br J Anaesth. 1987; 59:1341-5.
- 14.- The American Heritage Dictionary of the English Language. 3ªedition; Houghton Mifflin Company; Boston; 1992; 70.
- 15.- Montaner y Simon & WM Jackson, Diccionario Enciclopédico Hispano-Americano. New York; 1944.
- 16.- Crombie AC. Science and Technology in World History. Vol I; 1974. 205.

- 17.- Aldrete JA. Texto de Anestesiología, teórico Práctico.Vol 1;1986; 1 .
“Historia de la Anestesiología”.
- 18.- Prioreshi P. A History of Medicine. 2ª ed. Omaha. Horatius Press;
2001. 440–453.
- 19.- Paracelso. Obras Completas. Barcelona: Edicomunicación;1990.
- 20.- Paracelso.Textos esenciales de Paracelso.2ªed. Madrid. Ediciones Siruela;
2007.
- 21.- Papavero N, Llorente-Bousquets J, Espinosa D. Historia de la biología
comparada desde el génesis hasta el siglo de las luces. Vol 3. México :
UNAM;1995. 182.
- 22.- Schofield, RE. The Enlightened Joseph Priestley: A Study of His Life and
Work from 1773 to 1804. University Park: Pennsylvania State University Press;
2004.
- 23.- Faraday M. Experimental Researches in Chemistry and Physics. London
Taylor R & Francis W ;1859. 33–53.
- 24.- Desai SP, Desai MS, Pandav CS. The discovery of modern anaesthesia-
contributions of Davy, Clarke, Long, Wells and Morton. Indian J Anaesth.
2007;51 : 472–8.
- 25.- Long CW. An account of the first use of Sulphuric Ether by Inhalation as an
Anaesthetic in Surgical Operations. Southern Medical and Surgical Journal.
1849; 5:705–13.
- 26.- Wells H. “A History of the Discovery of the Application of Nitrous Oxide
Gas, Ether, and Other Vapors to Surgical Operations”. Hartford: J. Gaylord
Wells ;1847.
- 27.- Fenster, JM. “Ether Day: The Strange Tale of America's Greatest Medical
Discovery and the Haunted Men Who Made It”. New York: HarperCollins;2001.
- 28.- Northen WJ; Graves JT. “Men of Mark in Georgia: A Complete and
Elaborate History of the State from Its Settlement to the Present Time, Chiefly
Told in Biographies and Autobiographies of the Most Eminent Men of Each
Period of Georgia's Progress and Development”. Vol 2. Atlanta, Georgia(): A.B.
Caldwell; 1910. 131–136.
- 29.- Laing GH. Sir James Young Simpson and Chloroform (1811–1870). The
Minerva Group; 2011.108.
- 30.- Ellis H. John Snow: early anaesthetist and pioneer of public health. Br J
Hosp Med (Lond). 2008 Feb; 69:113.
- 31.- Davenport-Hines R. The Pursuit of Oblivion: A Global History of Narcotics.
W.W. Norton; 2004. 68.

- 32.- Steinber AD. Should Chloral Hydrate Be Banned ?. Pediatrics. 1993 ;92:442-6.
- 33.- Rostène W. Paul Bert, scientist and politician. Journal de la Société de Biologie ; 2006. 200 : 245–50.
- 34.- Cazalà JB. Ombrédanne inhaler 1908-1982.2012;117:1164.
- 35.- Fischer EH; Mering J "Ueber eine neue Classe von Schlafmitteln" . Therapie der Gegenwart. 1903; 5: 97–101.
- 36.- Yentis SM, Hirsch NP. Anaesthesia and Intensive Care A-Z. Smith GB editors., London: Elsevier Ltd; 2000.
- 37.- Woolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anaesth Analg.1993; 77: 362-79.
- 38.- Dahi J B, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesic in the treatment of postoperative pain. Br. J. Anaesth. 1993; 70: 434-9.
- 39.- Cortés Laíño J. Historia de la anestesia intravascular en: "Historia de la anestesia en España, 1847-1940". Madrid: Aran; 2005.314-325.
- 40.- Jackson CH. The technique of insertion of intratracheal insufflation tubes. Pediatric Anesthesia. 1996;1: 230.
- 41.- Zeitels SM. Chevalier Jackson's contributions to direct laryngoscopy. Journal of Voice. 1998; 12: 1–6.
- 42.- Janeway, H. H. Intra-tracheal anesthesia from the standpoint of the nose, throat and oral surgeon with a description of a new instrument for catheterizing the trachea. The Laryngoscope.1913; 23 : 1082–1090.
- 43.- Macintosh RR. A new laryngoscope. Lancet. 1943 ; 241: 205.
- 44.- Scott J, Baker PA. How did the Macintosh laryngoscope become so popular?. Paediatric Anaesthesia. 2009;19. Suppl 1 : 24–9.
- 45.- Borghi L. The monuments men: in the history of anesthesia, too. Anesthesiology. 2015 Mar;122:521-3.
- 46.- Korkmaz S, Ljungblad E, Wahlström G. Interaction between flumazenil and the anesthetic effects of hexobarbital in the rat. Brain Research.1995; 676 : 371–377 .
- 47.- Doenicke A, Kugler J, Penzel G. Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, ein neues barbiturat-freies IV applizierbares Hypnoticum. Anaesthesist.1973; 22: 357-366.

- 48.- Shannon CE. A mathematical theory of communication. Bell System Techn J. 1948; 27: 623-56.
- 49.- Viertio-Oja H., Maja V., Sarkela M. Description of the entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48 : 154-61.
- 50.-Guedel AE: Inhalational Anesthesia: A fundamental Guide. New York. Macmillan;1937.
- 51.- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 244-251.
- 52.- Kissin I. A concept for assessing interactions of general anesthetics. Anesth. Analg.1997; 85: 204-10.
- 53- Kissin I. General Anesthetic Action: An Obsolete Notion? Anesth. Analg. 1993; 76: 215-218.
- 54.- Griffith H, Jhonson G. Use of curare in general anesthesia. Anesthesiology. 1942; 3: 418-420.
- 55.- Eich E, Reeves J, Katz R. Anesthesia, amnesia and the memory/awareness distinction. Anesth. Analg.1985; 64: 11436.
- 56.- Kent CD, Mashour GA. Psychological impact of unexpected explicit recall of events occurring during surgery performed under sedation, regional anaesthesia, and general anaesthesia: data from the Anesthesia Awareness Registry. Br J Anaesth 2013; 110:381-7
- 57.- Myles PS. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery; results of a prospective survey of 10.811 patients. Br. J. Anaesth. 2000; 84: 6-10.
- 58.- Rampil IJ. Correspondence. Anesthesiology. 1999; 90: 1798.
- 59.- Jones JG. Depth of Anaesthesia. Clinical Anesthesiology. Vol 3.London : Balliere Tindall ;1989. 511-531.
- 60.- Sandin R, Nordström O. Awareness during total i.v. anaesthesia. Br. J.Anaesth. 1993; 71; 782-787.
- 61.- Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. Br. J. Anaesth. 1998; 80: 133-139.
- 62.- Jensen Eric W., Litvan H. El Cerebral State Monitor CSM en la Evaluación de Profundidad de la Hipnosis. En Sepúlveda P. Consideraciones en Profundidad Anestésica. La anestesia intravenosa.Vol 2. Actualizaciones en

modelación, drogas y tecnologías complementarias. Sgo de Chile: Ed.Facultad de Medicina-Universidad del Desarrollo; 2006; 239-274

63.-Thomson AJ, Nimmo AF, Tiplady B, Glen JB. Evaluation of a new method of assessing depth of sedation using two-choice visual reaction time testing on a mobile phone. *Anaesthesia*. 2009; 64: 32–38.

64.- Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*;355:707-11.

65.- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1757-63.

66.- Enlund M. TIVA, awareness, and the Brice interview. *Anesth. Analg*. 2006; 102 : 967.

67.- Enlund M, Hassan HG. Intraoperative awareness: detected by the structured Brice interview ?. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46: 345-9.

68.- Nordstrom O, Engstrom AM, Persson S, et al. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41:978-84.

69.- Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1991; 46: 435-437.

70.- Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth. Analg*. 1998; 86: 1084-1089.

71.- Ghoneim MM, Block RI. Learning and memory during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1997; 87: 387-410.

72.- Lyons G, Macdonald R. Awareness during Caesarean section. *Anaesthesia*. 1991; 46: 62-64.

73.- Goldman L, Shah MV, Hebden MW. Memory of cardiac anaesthesia. Psychological sequelae in cardiac patients of intra-operative suggestion and operating room conversation. *Anaesthesia* .1987; 42: 596-603.

74.- Lubke GH, Kerssens Ch, Phaf H, Sebel PS. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology*. 1999; 90: 670-680.

75.- Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. 2004; 100: 1353-72.

- 76.- Iselin-Chaves I, Flaishon R, Sebel P. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 949-55.
- 77.- Samra SK, Dy EA, Welch KB, Lovely LK, Graziano GP. Remifentanyl and fentanyl based anesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials. *Anesth. Analg.* 2001;92:1510-15.
- 78.- Weil G, Passot S, Servin F, Billard V. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanyl anesthesia? *Anesth Analg.* 2008 Jan;106:152-9.
- 79.- Glass P. Why and how we will monitor the state of anesthesia in 2010? *Acta Anaesth. Belg.* 1999; 50: 35-44.
- 80.- Glass P. An insight into general anesthesia-its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology.* 1988;1 : 5-6.
- 81.- Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1998; 88: 18-24.
- 82.- Doenicke A., Kugler J., Penzel G. Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, ein neues barbiturat-freies IV applizierbares Hypnoticum. *Anaesthesist.* 1973; 22: 357-366.
- 83.- Antognini JF, Carstens E, Atherley R. Does the immobilizing effect of thiopental in brain exceed that of halothane ? *Anesthesiology.* 2002; 96 (4): 980-6.
- 84.- Hodgson P, Liu S, Gras TW. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? *Anesthesiology.* 1999; 91:1687-1692.
- 85.-Hodgson S, Liu S. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirements for adequate depth of anesthesia as measured by the bispectral index monitor.*Anesthesiology.* 2001; 91: 799-803.
- 86.-Tufano R, De Robertis E, Servillo G. Depth Control Of Anaesthesia: Introduction to the topic. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67, 5: 32-33.
- 87.- Avidan MS, Palanca BJ, Glick D, et al. Protocol for the BAG-RECALL clinical trial: a prospective, multi-center, randomized, controlled trial to determine whether a bispectral index-guided protocol is superior to an anesthesia gas-guided protocol in reducing intraoperative awareness with explicit recall in high risk surgical patients. *BMC Anesthesiol.* 2009;9:8.
- 88.- Struys M, Mortier E, Versichelen L. Strategies to prevent awareness. In: Vuyk J, Engbers F, Groen-Mulder S, editors. *En the study and practice of intravenous anaesthesia.* Dordrecht, Holanda: Kluwer Academic Publishers; 2000. 113–127.

- 89.- Coetzee J, Glen J, Wium C, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Assessment of three ameter sets. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1328-45.
- 90.- Luginbuhl M., Wuthrich S., Petersen-Felix S., Zbinden A. M., Schnider T.W., Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 ;47:165-73.
- 91.- Chan MT, Gin T, Law B, Liu KK. Quality of Recovery after AEP-Guided Anesthesia. Results of a Randomized Trial American Society of Anesthesiologists annual meeting. *Anesthesiology*. 2005; 103: 255-256.
- 92.- Mendoza-Popoca CU, Suárez-Morales M. Anestesia y neuromonitorización transoperatoria funcional. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2010;33 : 23-30.
- 93.-Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology*. 1993; 79 :1244-9.
- 94.-Saucier N, Walts LF, Moreland JR. Patient awareness during nitrous oxide, oxygen, and halothane anesthesia. *Anesth Analg*. 1983;62:239-40.
- 95.-Todd MM, Weeks JB, Warner DS. A focal cryogenic brain lesion does not reduce the minimum alveolar concentration for halothane in rats *Anesthesiology*. 1993;79:139-43.
- 96.-Eger E, Sadman I, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965; 26:756.
- 97.-Jones JG, Leary T. Awareness and total intravenous anesthesia. En: *Total Intravenous Anesthesia*. Nicholas Padfield editor. Great Britain: Butterworth-Heinemann; 2000. 87-115.
- 98.-Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. Hemodynamic responses. *Anesthesiology*. 1994;80:261-7.
- 99.- Rampil IJ, Matteo RS Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology*. 1987; 67:139-142.
- 100.-Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G. Automated EEG processing for intraoperative monitoring. *Anesthesiology*. 1980; 53: 223-236.
- 101.- Constant I, Nghe MC, Boudet L . "Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables." *Br J Anaesth*. 2006;96:614-9.

- 102.- Kelley S. A clinician's guide to the bispectral index. Aspect Medical Systems, USA, 2003.
- 103.-Jagadeesan N, Wolfson M, Chen Y, Willingham M, Avidan MS. Brain monitoring during general anesthesia. Trends in Anaesthesia and Critical Care. 2013;3: 13-18.
- 104.-Voss LJ, Sleight JW, Barnard JP, Kirsch HE. The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs. Anesth Analg. 2008;107:1689-703.
- 105.- Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, Schulte am Esch J. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis. Anesthesiology. 1994;80:1026-34.
- 106.- Berger H. Electroencephalogram of man. Archiv fuer Psychiatrie. 1931;94:16-60.
- 107.- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the EEG of certain drugs which influence nervous activity. Arch Intern Med. 1937;60:154-66.
- 108.- Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses a neurophysiological indicator of depth of anesthesia. Br J Anaesth. 1985;57: 841-842.
- 109.- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology. 1998;89:980-1002.
- 110.- Peterson DO, Drummond JC, Todd MM. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology. 1986;65:35-40.
- 111.-Litvan H, Jensen EW., Maestre ML. Comparación de la efectividad de un índice de potenciales evocados auditivos y un índice bispectral con los signos clínicos en la determinación de la profundidad hipnótica durante anestesia con propofol o sevoflurano. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2000; 47: 447-457.
- 112.- Ottevaere JA. Awareness during anesthesia. En: Duke J, Rosenberg SG, editores. Anesthesia secrets. Filadelfia: Hanley & Belfus Inc, 1996; 206-209.
- 113.- Fisher RS, Raudzens P, Nunemacher M, Efficacy of intraoperative neurophysiological monitoring. J Clin Neurophysiol. 1995;12:97-109.
- 114.- Langeron O, Vivien B, Paqueron X. Effects of propofol, propofol-nitrous oxide and midazolam on cortical somatosensory evoked potentials during sufentanil anaesthesia for major spinal surgery. Br J Anaesth. 1999;82:340-45.
- 115.-Jordan C, Weller C, Thornton C, Newton DEF. Monitoring evoked potentials during surgery to assess levels of anesthesia. J Med Eng Tech. 1995;19:77-9.

- 116.- Lavoie BA, Barks A, Thornton AR. Linear and nonlinear temporal interaction components of mid-latency auditory evoked potentials obtained with maximum length sequence stimulation. *Exp Brain Res*. 2010;202:231-7.
- 117.-Chi OZ, Ryterband S, Field C. Visual evoked potentials during thiopentone-fentanyl-nitrous oxide anaesthesia in humans. *Can J Anaesth*. 1989; 36:637-40.
- 118.- Sebel PS, Glass P, Neville WK. Do evoked potentials measure depth of anaesthesia?. *Int J Clin Monit Comput*. 1988;5:163-6
- 119.- Kochs E, Stockmanns G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ. Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. *Anesthesiology*. 2001;95:1141-50.
- 120.-Sebel PS, Flynn PJ, Ingram DA.Effect of nitrous oxide on visual, auditory and somatosensory evoked potentials.*Br J Anaesth*. 1984;56:1403-7.
- 121.- Davies FW, Mantzaridis H, Kenny GNC, Fisher AC. Middle latency auditory evoked potentials during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Anaesthesia* 1996; 51: 107-113.
- 122.- Chiappa KH, Hill RA, Brain Stem auditory evoked potentials: Interpretation. En: Chiappa KH, *Evoked potentials in clinical medicine*. 3ª edición..Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.199-268.
- 123 .- Turner S, Picton P, Campbell J. Extraction of short-latency evoked potentials using a combination of wavelets and evolutionary algorithms. *Med Eng Phys*. 2003 ;25:407-12.
- 124.- Grundy BL, Jannetta PJ, Procopio PT, Lina A, Boston JR, Doyle E. Intraoperative monitoring of brainstem auditory evoked potentials. *J Neurosurg* 1982; 57:674-81.
- 125.-Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* .1974; 36: 179-190.
- 126.-Bailey AR, Jones JG. Patients' memories of events during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 460-476.
- 127.-Schwender D, Rimkus T. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*. 1993; 71: 622-628.
- 128.- Plourde G. Auditory evoked potentials and 40 Hz oscillations: an opportunity to study mechanisms of action of general anesthetics? *Anesthesiology*. 1999; 91: 1187-1189.

- 129.-Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesth* .1991; 8:89-107.
- 130- Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials and cognitive function during general anaesthesia. *Intern Anesthesiology Clin* .1993; 31: 89-106.
- 131.-Schwender D, Conzen P, Klasing S, Finsterer V, Pöppel E, Peter K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* .1995; 81: 817-822.
- 132 .-Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Dore CJ, Heneghan CP. Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth*. 1988; 60: 372-378.
- 133.-Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Auto regressive modelling with exogenous input of auditory evoked potentials to produce an online. Depth of anaesthesia index. *Methods Inf Med*. 1996; 35: 256-260.
- 134.-Jensen EW, Litvan H. Rapid Extraction of Middle-latency Auditory-evoked Potentials. *Anesthesiology*. 2001; 94 : 718.
- 135.-Jensen EW. Monitoring depth of anaesthesia by auditory evoked potentials [tesis]. University of Southern Denmark; 1998.
- 136.-Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999 ;82:672-8.9
- 137- Weber F, Bein T, Hobbhahn J, Taeger K: Evaluation of the Alaris Auditory Evoked Potential Index as an indicator of anesthetic depth in preschool children during induction of anesthesia with sevoflurane and remifentanyl. *Anesthesiology*. 2004; 101:294–8
- 138.-Gambús PL, Shafer SL. How to perform measurements: the EEG . En: Zbinden AM, Thomson DA, editores. *Conducting Research in Anaesthesia and Intensive Care*. Oxford: Butterworth Heineman; 2001. 388-403.
- 139.-Bickford RG. Automated electroencephalographic control of general anesthesia. *Electroencephalog and Clin Neurophysiol* .1950; 2:93-96.
- 140.-Tonner PH, Bein B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:147-59.
- 141.- Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1994 ;81:403-9.

- 142.- Gregory TK, Pettus DC. An electroencephalographic processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral electrical activity. *J Clin Monit.* 1986;2:190-197.
- 143.- Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology.* 1991; 74:34-42.
- 144.-Bührer M, Maitre PO, Hung O, Stanski DR . Electroencephalographic effects of benzodiazepines. Choosing an electroencephalographic parameter to measure the effect of midazolam on the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 48:544-554.
- 145.-Liu N, Chazot T, Mutter C, Fischler M. Elevated burst suppression ratio: the possible role of hypoxemia. *Anesth Analg.* 2006 ; 103: 1609-10.
- 146.-Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Computation .*1965; 19:297-301.
- 147.-Stermann MB. Power spectral analysis of EEG characteristics during sleep in epileptics. *Epilepsia.* 1981 ;22:95-106.
- 148.- Ellerkmann R K, Soehle M. Brain monitoring revisited: What is it all about? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2013; 27:225-233.
- 149.-McEwen J, Anderson GB. Modelling the stationarity and Gaussianity of spontaneous electroencephalographic activity. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1975;22:361-369.
- 150.- Schnider T, Minto C. Pharmacokinetic models of propofol for TCI. *Anaesthesia.* 2008 ;63:206-7.
- 151.- Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambús PL et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. Model development. *Anesthesiology.* 1997; 86:10-23.
- 152.- Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther .*1987; 240:159-166.
- 153.- Höcker J, Raitschew B, Meybohm P, Broch O, Stapelfeldt C, Gruenewald M et al. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofol anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010 ;65:595-600.
- 154.- Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology.* 1986; 65:19-27.

- 155.- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit. 1994;10:392-404.
- 156.- Rodrigues R, Miranda IM, Garcia de Alencar JC , Benevides S , Barbosa YG, Guabiraba D. Índice Bispectral y Otros Parámetros Procesados del Electroencefalograma: una Actualización. Rev Bras Anesthesiol. 2012; 62: 1: 105-117.
- 157.- Rampill IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology. 1998;89:980-1002.
- 158.- Proakis JG, Rader CM, Ling F, Nikias CL . Signal analysis with higher order spectra, Advanced Digital Signal Processing, 1ª Edición. New York: Macmillan; 1992.550-89.
- 159.-Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. Clin Pharmacol Ther. 1997;61:45-58.
- 160.-Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R. Monitorización de la sedación. Med Intensiva. 2008; 32 : 45-52.
- 161.-Silva FL, Niedermeyer E. Electroencephalography 4ª Edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999.781-796.
- 162.-March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia.” Vet Anaesth Analg. 2005 Sep;32:241-55.
- 163.-Rampil IJ, Laster MJ. No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology. 1992; 77:920-925.
- 164.- Kelley SD, Manberg PJ, Sigl JC. Anesthesia awareness and the bispectral index. N Engl J Med. 2008;359:427-8.
- 165.- Coté CJ, Wilson S; Work Group on Sedation. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. Pediatrics. 2006;118 : 2587-602.
- 166.-Engelhardt T, Petroz GC, McCheyne A, Bissonnette B. Awareness during pediatric anesthesia: what is the position of European pediatric anesthesiologists? Paediatr Anaesth. 2007; 17: 1066-70.
- 167.- Gilbert TT, Wagner MR, Halukurike V, Paz HL, Garland A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. Crit Care Med. 2001; 29 : 1996-2000.

- 168.-Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg.* 2003; 96 : 1380-5.
- 169.- Bowdle, TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiology Clin.* 2006; 24 : 793-822.
- 170.-Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2003; 91 : 341-6.
- 171.-Wu CC, Lin CS, Mok MS. Bispectral index monitoring during hypoglycemic coma. *J Clin Anesth.* 2002; 14 : 305-6.
- 172.- Honan D, Doherty D, Frizelle H. A comparison of the effects on bispectral index of mild vs. moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23 : 385-90.
- 173.-Andrzejowski J, Sleight JW, Johnson IA, Sikiotis L. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. *Anaesthesia.* 2000; 55 : 761-3.
- 174.-Sakai T, Singh H, Mi WD et al. The effect of ketamine in clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43 : 212-6.
- 175.-Edwards JJ, Soto RG, Thrush DM, Bedford RF. Bispectral index scale is higher for halothane than sevoflurane during intraoperative anesthesia. *Anesthesiology.* 2003; 99 : 1453-5.
- 176.-Davidson AJ, Czarnecki C. The bispectral index in children: comparison isoflurane and halothane. *Br J Anaesth.* 2004; 92 : 14-7.
- 177.-Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999; 82 : 827-30.
- 178.-Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg.* 2000; 91 : 130-5.
- 179.-Bischoff P, Kochs E, Haferkorn D, Schulte am Esch J. Intraoperative EEG changes in relation to the surgical procedure during isoflurane-nitrous oxide anesthesia: hysterectomy versus mastectomy. *J Clin Anesth.* 1996;8:36-43.
- 180.-Schultz A, Schultz B, Grouven U, Beger FA, Korsch G. Sharp transients in the EEGs of nonepileptic adult patients receiving sevoflurane. *Pharm World Sci.* 2001; 23 : 82-5.

- 181.-Schnider TW, Luginbühl M, Petersen-Felix S, Mathis J. Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology*.1998; 89 : 1607-8.
- 182.- White PF, Rawal S, Recart A, Thornton L, Little M, Stool L. Can the bispectral index be used to predict seizure time and awakening after electroconvulsive therapy?. *Anesth Analg*. 2003; 96 : 1636-9.
- 183.-Watt RC, Hameroff SR. Phase space electroencephalography (EEG): a new mode of intraoperative EEG analysis. *Int J Clin Monit Comput*. 1988;5:3-13.170
- 184.-Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE, Birbaumer N. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies.*Physiol Rev*. 1994 ; 74:1-47.173
- 185.-Walling PT, Hicks KN. Nonlinear changes in brain dynamics during emergence from sevoflurane anesthesia: preliminary exploration using new software. *Anesthesiology*. 2006 ;105:927-35.
- 186.-Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 ;48:154-61.
- 187.-Steyn-Ross ML, Steyn-Ross DA, Sleigh JW, Liley DT. Theoretical electroencephalogram stationary spectrum for a white-noise-driven cortex: evidence for a general anesthetic-induced phase transition. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 1999 ;6:7299-311.
- 188.-Shannon CE, Weaver W. *The Mathematical Theory of Communication*. Urban: University of Illinois Press.1962.
- 189.-Yoon YG, Kim TH, Jeong DW, Park SH. Monitoring the depth of anesthesia from rat EEG using modified Shannon entropy analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:4386-9.
- 190.-Johnson RW, Shore JE. Which is the better entropy expression for speech processing: $-S \log S$ or $\log S$? *IEEE Trans Acoust*. 1984; 32: 129-137.
- 191.-Bruhn J, Lehmann LE, Röpcke H, Bouillon TW, Hoefft A. Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology*. 2001;95:30-5.
- 192.-Bein B. Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Mar; 20:101-9.
- 193.-Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity.*Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:2297-301.
- 194.- Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoefft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge

frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology*. 2003;98:621-7.

195.-Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology*. 2004 ;101:34-42.

196.-Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, Liermann VM, Wenningmann I, Roepcke H, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg*. 2006 ;102:1456-62.

197.-Paolo Martorano P, Falzetti G, Pelaia P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006 Jul;18:205-10.

198.-Aimé I, Verroust N, Masson-Lefoll C, Taylor G, Laloë PA, Liu N, et al. Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? *Anesth Analg*. 2006 ;103:1469-77.

199.-Rinaldi S, Consales G, De Gaudio AR. State entropy and bispectral index: correlation with end tidal sevoflurane concentrations. *Minerva Anesthesiol*. 2007 ;73:39-48.

200.-Soto RG, Smith RA, Zaccaria AL, Miguel RV. The effect of addition of nitrous oxide to a sevoflurane anesthetic on BIS, PSI, and entropy. *J Clin Monit Comput*. 2006. Jun;20:145-50.

201.-Klockars JG, Hiller A, Ranta S, Talja P, Van Gils MJ, Taivainen T. Spectral entropy as a measure of hypnosis in children. *Anesthesiology*. 2006;104:708-17.

202.-Maksimow A, Särkelä M, Långsjö JW, Salmi E, Kaisti KK, Yli-Hankala A, et al. Increase in high frequency EEG activity explains the poor performance of EEG spectral entropy monitor during S-ketamine anesthesia. *Clin Neurophysiol*. 2006 ;117:1660-8.

203.-Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth*. 2004 ;92:167-70.

204.-Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertiö-Oja H. "Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide alfentanil anesthesia." *Anesthesiology*. 2005 Aug;103:274-9.

205.- Särkelä M, Mustola S, Seppänen T, Koskinen M, Lepola P, Suominen K, Juvonen T, et al. Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia. *J Clin Monit Comput*. 2002 ;17:125-34.

- 206.-Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006 ;96:620-6.
- 207.-Dierckens E, Fleyfel M, Robin E, Legrand A, Borel M, Gambier L, Vallet B, Lebuffe G. Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26:113-8.
- 208.-Valjus M, Ahonen J, Jokela R, Korttila K. Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanyl in patients undergoing gynaecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 ;50:32-9.
- 209.-Dandee JW, Wyant GM: Intravenous Anaesthesia. Edimburgo: Churchill Livingstone;1974.
- 210.-Corssen G, Reves J, Stanley T. Dissociative anesthesia. En: *Intravenous Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988.99.
- 211.-Halford F. A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. *Anesthesiology*. 1943;4:67-69.
- 212.-Bennetts FE. Thiopentone anaesthesia at Pearl Harbor. *Br J Anaesth*. 1995 ;75:366-8.201
- 213.-Christensen J, Andreassen F, Jansen J. Pharmacokinetics of thiopentone in a group of young women and a group of young men. *Br J Anaesth*. 1980;52:913.
- 214.- Morgan D, Blackman G, Paull J, Wolf L. Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental: Studies at cesarean section. *Anesthesiology*. 1981;54:474.
- 215.-Judge S. Effect of general anaesthetics on synaptic ion channels. *Br J Anaesth*. 1983;55:191-200.
- 216.-Downie DL, Franks NP, Lieb WR. Effects of thiopental and its optical isomers on nicotinic acetylcholine receptors. *Anesthesiology*. 2000;93:774-783.
- 217.-Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Preparation of barbiturate optical isomers and their effects on GABA(A) receptors. *Anesthesiology*. 1999;90:1714-1722.
- 218.- Tanelian DL, Kosek P, Mody I., MacIver M.B. The role of the GABA A receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology*. 1993;78:757-776213
- 219.- Liu H., Yao S. Thiopental sodium reduces glutamate extracellular levels in rat intact prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 2005;167:666-669.

- 220.- Liu H., Dai T., Yao S. Effect of thiopental sodium on N-methyl-D-aspartate-gated currents. *Can J Anaesth*. 2006;53:442-448.
- 221.- Ge Z.J., Zhang L.C., Zeng Y.M., et al. Involvement of NMDA receptors in thiopental-induced loss of righting reflex, antinociception and anticonvulsion effects in mice. *Pharmacology*. 2007;80:127-133.
- 222.- Fredriksson A., Ponten E., Gordh T., Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007;107:427-436
- 223.- Teichberg V.I., Tal N., Goldberg O. and Luini A. Barbiturates, alcohols and the CNS excitatory neurotransmission: specific effects on the kainate and quisqualate receptors. *Brain Res*. 1984;291: 285-292.
- 224.- Harrison NL. Pentobarbitone as an excitatory amino acid antagonist in slices of rat cerebral cortex. *J Physiol*. 1985;360:38P.
- 225.- Polc P. Electrophysiology of benzodiazepine receptor ligands: multiple mechanisms and sites of action. *Prog. Neurobiol*. 1988; 31: 349-423.
- 226.- Frenkel C, Duch DS, Urban BW. Molecular actions of pentobarbital isomers on sodium channels from human brain cortex. *Anesthesiology*. 1990;72:640-649.
- 227.- Downes H, Perry RS, Ostlund RE, Karler R. A study of the excitatory effects of barbiturates. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970;175:692-699.
- 228.- Natell S, Wang ZG, Matthews C. Direct electrophysiological effects of pentobarbital at concentrations achieved during general anesthesia. *Am J Physiol*. 1990;259:1743-1751.
- 229.- Pancrazio JJ, Frazer MJ, Lynch C. Barbiturate anesthetics depress the resting K⁺ conductance of myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1993; 265: 358-365.
- 230.- Gross RA, Macdonald RL. Differential actions of pentobarbitone on calcium current components of mouse sensory neurones in culture. *J Physiol*. 1988;405:187-203.
- 231.-Dundee J. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia : The effect of thiopentone and pentobarbitone. *Br J Anaesth*. 1960;32:407.
- 232.- Stella L, Torri G, Castiglioni CL. The relative potencies of thiopentone, ketamine, propanidid, alphaxalone and diazepam: A statistical study in man. *Br J Anaesth*. 1979;51:119-122.

- 233.- Way W., Trevor A.. Pharmacology of intravenous nonnarcotic anesthetics, 2nd ed.. Miller R.D., editor. Anesthesia, Vol II. 2ª edición. New York: Churchill Livingstone; 1986. 219-253.
- 234.- Burch P, Stanski D. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. Anesthesiology. 1983;58:146.
- 235.- Brodie B, Mark L, Papper E. The fate of thiopental in man and method for its estimation in biological material. J Pharmacol Exp Ther. 1950;98:85
- 236.- Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology. 1985;62:714-724.
- 237.- Michenfelder JD, Milde JH, Sundt TM.Jr. Cerebral protection by barbiturate anesthesia: Use after middle cerebral artery occlusion in Java monkeys. Arch Neurol. 1976;33:345-35
- 238.- Sørensen MK, Dolven TL, Rasmussen LS. Onset time and haemodynamic response after thiopental vs. propofol in the elderly: a randomized trial. Acta Anaesthesiol Scand .2011;55:429-34.
- 239.- Shapiro H. Intracranial hypertension: Therapeutic and anesthetic considerations. Anesthesiology. 1971;43:445.
- 240.- Seltzer J, Gerson J, Allen F. Comparison of the cardiovascular effects of bolus IV: Incremental administration of thiopentone. Br J Anaesth. 1980;52:527.
- 241.-Eckstein J, Hamilton W, McCammond J. The effect of thiopental on peripheral venous tone. Anesthesiology. 1961;22:525.230
- 242.- Kissin I, Motomura S, Aultman DF, Reves JG. Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. Anesth Analg. 1983;62:961-965.
- 243.- Dundee J., Moore J. Thiopentone and methohexital: A comparison as main anesthetic agents for a standard operation. Anaesthesia. 1961;16:50.
- 244.- Tarabadkar S, Kopriva D, Sreenivasan N . Hemodynamic impact of induction in patients with decreased cardiac reserve. Anesthesiology. 1980;53:43.
- 245.- Gross JB, Zebrowski ME, Carel WD, et al. Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Anesthesiology. 1983;58:540-544.
- 246.- Wyant G, Dobkin A, Aasheim G. Comparison of seven intravenous anaesthetic agents in man. Br J Anaesth. 1957;29:194.
- 247.- Janssen P, Niemegeers J, Schellekens K. Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659): A potent, short-acting

and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittelforschung*. 1971;21:1234.

248.- Wagner RL., White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology*. 1984;61:647-651.

249.- Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012 ;11:2945-2953

250.- Reves JG, Glass P, Lubarsky DA.,. McEvoy MD, Martinez-RuizTrevor R. Anestésicos intravenosos. En: Miller RD, editor. *Anesthesia*, Vol 1. 7ª edición. New York: Churchill Livingstone; 2010.1025-1156.

251.- Kelland MD, Chiodo LA, Freeman AS. Dissociative anesthesia and striatal neuronal electrophysiology. *Synapse*. 1991 Sep;9(1):75-8.

252.- Doenicke A., Roizen M.F., Nebauer A.E., et al. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. *Anesth Analg*. 1994;79:933-939.

253.- Nimmo W, Miller M. Pharmacology of etomidate. En: Brown B., editor. *New Pharmacologic Vistas in Anesthesia*. Philadelphia: FA Davis; 1983.83.

254.- Hadzija BW, Lubarsky DA. Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52:997-999..

255.-Schuttler J., Schwilden H., Stoeckel H. Infusion strategies to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypnotic drugs: Etomidate as an example. *Eur J Anaesthesiol*. 1985;2:133-142.

256.- Evans RH, Hill RG. The GABA-mimetic action of etomidate [proceedings]. *Br J Pharmacol*. 1977;61:484.

257.- Lingamaneni R, Hemmings HC.Jr. Differential interaction of anaesthetics and antiepileptic drugs with neuronal Na⁺ channels, Ca²⁺ channels, and GABA(A) receptors. *Br J Anaesth*. 2003;90:199-211.

258.- Siegwart R, Krahenbuhl K, Lambert S, Rudolph U. Mutational analysis of molecular requirements for the actions of general anaesthetics at the gamma-aminobutyric acidA receptor subtype, alpha1beta2gamma2. *BMC Pharmacol*. 2003; 3:13.

259.- Carlson BX, Hales TG, Olsen RW. GABA-A Receptors and Anesthesia., *Anesthesia Biologic Foundations*. En: Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM, Maze, M, Biebuyck JF, Saidman LJ, editores. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. 259-276.

- 260.- Rusch D, Zhong H, Forman SA. Gating allosterism at a single class of etomidate sites on $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ GABA-A receptors accounts for both direct activation and agonist modulation. *J Biol Chem*. 2004; 279:20982–20992.
- 261.- Forman SA. Clinical and Molecular Pharmacology of Etomidate. *Anesthesiology*. 2011; 114: 695–707.
- 262.- Yang J., Uchida I. Mechanisms of etomidate potentiation of GABA-A receptor-gated currents in cultured postnatal hippocampal neurons. *Neuroscience*. 1996; 73 :69–78
- 263.- Boysen K, Sanchez R, Krintel JJ, Hansen M, Haar PM, Dyrberg V. Induction and recovery characteristics of propofol, thiopental and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1989;33:689-92.
- 264.- Kim TK, Park IS. Comparative Study of Brain Protection Effect between Thiopental and Etomidate Using Bispectral Index during Temporary Arterial Occlusion. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;50:497-502.
- 265.- Batjer HH. Cerebral protective effects of etomidate: Experimental and clinical aspects. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993; 5:17–32.
- 266.- Takanobu S, Piyush M, Drummond J. A comparison of the cerebral protective effects of etomidate, thiopental, and isoflurane in a model of forebrain ischemia in the rat. *Anesth Analg*. 1993;76:990.
- 267.- Ebrahim E, DeBoer G, Luders H. Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg*. 1986;65:1004.
- 268.- Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J, Ostwald P. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology*. 1999;90:113–19.
- 269.- Gooding JM, Weng JT, Smith RA, et al. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth Analg*. 1979;58:40-41.
- 270.- Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients: A comparison with etomidate. *Anaesthesia*. 1988;43:25-31.
- 271.- Habibi MR, Baradari AG, Soleimani A, Emami-Zeydi A, Nia HS, Habibi A, et al. Hemodynamic responses to etomidate versus ketamine-thiopental sodium combination for anesthetic induction in coronary artery bypass graft surgery patients with low ejection fraction: a double-blind, randomized, clinical trial. *J Clin Diagn Res*. 2014 ;:1-5.
- 272.- Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*. 1983;1:1270.

- 273.- Thompson Bastin ML, Baker SN, Weant KA. Effects of etomidate on adrenal suppression: a review of intubated septic patients. *Hosp Pharm.* 2014;49:177-83.
- 274.- Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth.* 1985;57:156-159.
- 275.- Crozier TA, Beck D, Schlaeger M, et al. Endocrinological changes following etomidate, midazolam, or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology.* 1987;66:628-635.
- 276.- Allolio B, Dorr H, Stuttmann R. Effect of a single bolus dose of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22:281.
- 277.- Gan TJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:855-869.
- 278.-James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *J Med Chem.* 1980;23:1350-1357.
- 279.-Adam HK, Kay B, Douglas EJ. Blood disopropofol levels in anesthetised patients: Correlation of concentrations after single or repeated doses with hypnotic activity. *Anaesthesia.* 1982;37:536-540.
- 280.- Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60:176-182.
- 281.- Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg.* 1987;66:1256-1263.
- 282.- Jurd R, Arras M, Lambert , Drexler B. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA (A) receptor beta-3 subunit. *FASEB J.* 2003. 17:250-2.
- 283.- Lam DW, Reynolds JN. Modulatory and direct effects of propofol on recombinant GABAA receptors expressed in xenopus oocytes: Influence of alpha- and gamma2-subunits. *Brain Res.* 1998;784:179-187.
- 284.- Dong XP, Xu TL. The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Anesth Analg.* 2002;95:907-914.
- 285.- Pain L, Gobaille S, Schleef C, et al. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth Analg.* 2002;95:915-919.

- 286.- Li KY, Xiao C, Xiong M, Delphin E, Ye JH. Nanomolar propofol stimulates glutamate transmission to dopamine neurons: a possible mechanism of abuse potential? *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 ;325:165-74.
- 287.- Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*. 2001;92:934-94.
- 288.- Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:836-847.
- 289.-Hodkinson BP, Frith RW, Mee EW. Propofol and the electroencephalogram. *Lancet*. 1987;2:1518.
- 290.- De la Cruz JP. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999;89:1050-1055.
- 291.- Lejay M, Hanouz JL, Lecarpentier Y, et al. Modifications of the inotropic responses to alpha- and beta-adrenoceptor stimulation by propofol in rat myocardium. *Anesth Analg*. 1998;87:277-283.
- 292.- Samain E, Bouillier H, Marty J, et al. The effect of propofol on angiotensin II-induced Ca(2+) mobilization in aortic smooth muscle cells from normotensive and hypertensive rats. *Anesth Analg*. 2000;90:546-552.
- 293.- Hyun Suk Y, Tae-Yop K, Seungho B, Ga-Yon Y, Chungsik O, Soo-Nyung K, et al .Comparison of the Impact of the Anesthesia Induction using Thiopental and Propofol on Cardiac Function for Non-Cardiac Surgery. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22:58-64.
- 294.- Goodman NW, Black AM, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth*. 1987;59:1497-1503.
- 295.- Kashtan H, Edelist G, Mallon J, Kapala D. Comparative evaluation of propofol and thiopentone for total intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1990;37:170-6.
- 296.- Kick O, Böhrer H, Motsch J, Kessler J, Conradi R, Martin E. Etomidate versus propofol for anesthesia in ambulatory cardioversion. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1996 ;31:288-92.
- 297.- Djordjević B, Stojiljković MP, Loncar-Stojiljković D, Krivokapić D, Adamov A..Adverse effects reported after inductive doses of the intravenous anesthetics, thiopentone, etomidate and propofol. *Vojnosanit Pregl*. 1999;56:143-50.
- 298.- Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS . Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86:613-619.

- 299.- Tunstall ME. The reduction of amnesic wakefulness during caesarean section. *Anaesthesia*. 1979; 34:316-319.
- 300.- Jagia M, Prabhakar H, Dash H. Comparative Evaluation of Spectral Entropy and Bispectral Index during Propofol/Thiopentone Anaesthesia in Patients with Supratentorial Tumours. A Preliminary Study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2008; 52 :175-178.
- 301.- Balci C, Karabekir HS, Kahraman F. Comparison of entropy and bispectral index during propofol and fentanyl sedation in monitored anaesthesia care. *J Int Med Res*. 2009; 37: 1336-1342.
- 302.- White PF, Tang J, Romero GF, et al. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2006;102 :160–167,.
- 303.- Kwon M, Lee S, Kim T, Kim D, Lee K, Woo N, Chang Y, Lee M. Spectral entropy for assessing the depth of propofol sedation. *Korean J Anesthesiol*. 2012 ;62: 234-239.
- 304.- Kim HM, Shin SW, Yoon JY, Lee HJ, Kim KH, Baik SW. Effects of etomidate on bispectral index scale and spectral entropy during induction of anesthesia by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Korean J Anesthesiol*. 2012;62: 230-233.
- 305.- Espí C, Vila P, Muñoz S, Monerris M, Mazo V, Canet J. Estudio comparativo del índice bispectral y la entropía espectral en cirugía ginecológica. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2005; 52: 459-465.
- 306.- Paisansathan Ch, Ozcan MD, Khan QS, Baughman VL, Ozcan MS. Signal Persistence of Bispectral Index and State Entropy during Surgical Procedure under Sedation. *The Scientific World Journal* . 2012;1:1-5
- 307.- Feld J, Hoffman WE, Park H. Response entropy is more reactive than bispectral index during laparoscopic gastric banding. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2006; 20: 229–234.
- 308.- Kaskinoro K, Maksimow A, Langsjö J, Aantaa R, Jääskeläinen S, Kaisti K, et al. Wide inter-individual variability of bispectral index and spectral entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane. *Br J Anaesth*. 2011;107 : 573–80.
- 309.- Lefoll-Masson C, Fermanian Ch, Aimé I, Verroust N, Taylor G, Laloë PA, et al. The Comparability of Bispectral Index and State Entropy Index During Maintenance of Sufentanil-Sevoflurane-Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesth Analg*. 2007 ;105 :1319-1325.

- 310.- Ellerkmann RK, Soehle M, Riese G, Zinserling J, Wirz S, Hoeft A, et al. The Entropy Module and Bispectral Index as guidance for propofol-remifentanyl anaesthesia in combination with regional anaesthesia compared with a standard clinical practice group. *Anaesth Intensive Care*. 2010 Jan;38:159-66.
- 311.- Leslie K, Fanzca MB, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the bispectral index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1269-1274.
- 312.- Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electroencephalographic variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and evoked potential index. *Br J Anaesth* .1997; 78: 180-184.
- 313.- Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, Bodian CA. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2005;101:622-8.
- 314.- Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;10:43-8.
- 315.- Yang HS, Song BG, Kim JY, Kim SN, Kim TY. Impact of propofol anesthesia induction on cardiac function in low-risk patients as measured by intraoperative Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26: 727-35.
- 316.- Larsen JR, Torp P, Norrild K, Sloth E. Propofol reduces tissue-Doppler markers of left ventricle function: a transthoracic echocardiographic study. *Br J Anaesth*. 2007;98:183-8.
- 317.- Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith OH. Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia* .1991;46:99-105.
- 318.- Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg*. 1991;72:28-35.
- 319.- Wodey E, Chonow L, Beneux X, Azzis O, Bansard JY, Ecoffey C. Haemodynamic effects of propofol vs thiopental in infants: an echocardiographic study. *Br J Anaesth* .1999;82:516-20.

320.- Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* .1997;78:642-51.

321.- Benson M, Junger A, Fuchs C, Quinzio L, Bottger S, Hempelmann G. Use of an anesthesia information management system (AIMS) to evaluate the physiologic effects of hypnotic agents used to induce anesthesia. *J Clin Monit*. 2000;16:183–90.

322.- Dennis CJ, Chung KK, Holland SR, Yoon BS, Milligan DJ, Nitzschke SL, et al. Risk factors for hypotension in urgently intubated burn patients. *Burns*. 2012;38:1181-5.

323.-Irwin MG, Hui WC, Milne SE, Kenny GNC. Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia* .2002; 57: 242-248.

324.-An J, Fang Q, Huang C. Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23:12–17.

325.-Buisán F, Ruiz N; Índice bispectral (BIS) para monitorización de la consciencia en anestesia y cuidados críticos: guía de práctica clínica. Valladolid: Grupo de Trabajo de la Sociedad Castellano-Leonesa de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SOCLARTD); 2008.

326.-Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* .1970; 42:535-542.

327.-Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hanel F, Werner C, Kochs E. Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002 ;14:7-11.

328.-Lehmann A, Karzau J, Boldt J, Thaler E, Lang J, Isgro F. Bispectral index-guided anesthesia in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Anesth Analg*. 2003 ;96:336-343.

329.-Kerssens C, Klein J, Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* .2001; 92: 1210-1214.

330.-Kerssens C, Lubke G, Klein J, Woerd A, Bonke B. Memory function during propofol and alfentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 97: 382-389.

- 331.-Yeo SN, Lo WK. Bispectral index in assessment of adequacy of general anaesthesia for lower segment caesarean section. *Anaesth Intensive Care*. 2002 ;30:36-40.
- 332.-Ahmad S, Yilmaz M, Marcus RJ, Glisson S, Kinsella A. Impact of bispectral index monitoring on fast tracking of gynecologic patients undergoing laparoscopic surgery. *Anesthesiology*. 2003 ;98:849-52.
- 333.- General Electric Company. Entropy. Quickguide. Helsinki, Finlandia: GE Healthcare Finland Oy. GE Healthcare. P.O. Box 900, FIN-00031 GE, Finlandia; 2012.1-4.
- 334.- Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 2004;101:1275-1282.
- 335.- Wennervirta J., Salmi T., Hynynen M. et al., "Entropy is more resistant to artifacts than bispectral index in brain-dead organ donors. *Intensive Care Medicine*. 2007;33 :133–136.
- 336.- Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 145-53.
- 337.- Gao J., Zhao Y., Xu Ch., Zhao j., Huang y., Wang t., Pei L., Wang J., Yao ., Ding Q., Tan Z., Zhu Z., Yue Y. Evaluation of entropy for monitoring the depth of anesthesia compared with bispectral index: a multicenter clinical trial. *Chinese Medical Journal*. 2012;125:1389-1392.
- 338.-Höcker J, Raitschew B, Meybohm P, Broch O, Stapelfeldt C, Gruenewald M, et al. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofol anaesthesia. *Anaesthesia*. 2010;65:595-600.
- 339.-Arya S, Asthana V, Sharma JP. Clinical vs. bispectral index-guided propofol induction of anesthesia: A comparative study. *Saudi J Anaesth*. 2013; 7: 75–79.
- 340.-Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia: facts and feelings. *Anesthesiology* .1993;79:454-64.

- 341.-Gajwani P, Muzina D, Gao K, Calabrese JR. Awareness under anesthesia during electroconvulsive therapy treatment. *JECT* . 2006;22:158-159.
- 342.-Mashour GA, Esaki RK, Tremper KK, Glick DB, O'Connor M, Adivan MS. A Novel classification instrument for intraoperative awareness events. *Anesth Analg* .2010; 110 :813-815
- 343.- Do SH, Han SH, Park SH, Kim JH, Hwang JY, Son IS, et al. The effect of injection rate on etomidate-induced myoclonus. *Korean J Anesthesiol* .2008; 55: 305-307.
- 344.-Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, Jäntti V. Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanil anaesthesia without neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009 Feb;102:227-233.
- 345.-Liu N, Chazot T, Huybrechts I, Law-Koune JD, Barvais L, Fischler M. The influence of a muscle relaxant bolus on bispectral and Datex-Ohmeda entropy values during propofol-remifentanil induced loss of consciousness. *Anesth Analg* .2005; 101: 1713-1718
- 346.-Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*. 2000; 92: 1485-1487.
- 347.-Meng XL, Wang LW, Zhao W, Guo XY. Effects of different etomidate doses on intraoperative somatosensory-evoked potential monitoring. *Ir J Med Sci*. 2014;8:1-5.
- 348.-Ding Z, White PF. Anesthesia for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg*. 2002; 94:1351–1364.
- 349.-Sloan TB, Ronai AK, Toleikis JR, Koht A. Improvement of intraoperative somatosensory evoked potentials by etomidate. *Anesth Analg*. 1988; 67:582–585.
- 350.- Taniguchi M, Nadstawek J, Langenbach U, Bremer F, Schramm J. Effects of four intravenous anesthetic agents on motor evoked potentials elicited by magnetic transcranial stimulation. *Neurosurgery*. 1993; 33:407-415.
- 351.-Kearse LA, Manberg P, DeBros F, Chamoun N, Sinai V. Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1994; 90: 194-200.

352.-Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. J Neurosurg Anesthesiol. 2005; 17: 86-90.

353.-Liu HY, Zeng HY, Cheng H, Wang MR, Qiao H, Han RQ. Comparison of the effects of etomidate and propofol combined with remifentanyl and guided by comparable BIS on transcranial electrical motor-evoked potentials during spinal surgery. J Neurosurg Anesthesiol. 2012 ;24:133-138.

354.-Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. Anesthesiology 2004;101:1283-1290.

12. ANEXO A:HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

12.1. GRUPO PROPOFOL

ANÁLISIS DEL REGISTRO COMPUTERIZADO SIMULTÁNEO DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO EN LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON ETOMIDATO, TIOPENTAL Y PROPOFOL.

Consentimiento informado:

Los fármacos hipnóticos empleados en anestesia para disminuir el nivel de conciencia y evitar el recuerdo de la cirugía producen cambios a nivel del sistema nervioso central que pueden ser monitorizados mediante técnicas de procesamiento de la señal del electroencefalograma. Sobre estas premisas se han desarrollado recientemente el índice bispectral (BIS) y la Entropía (SE), consistiendo ambos en la obtención de unos valores del nivel de conciencia del paciente. Con estos monitores se disminuye la probabilidad de recuerdo del acto quirúrgico, directamente relacionado con la menor incidencia de despertar intraoperatorio.

Estudios realizados demuestran que la monitorización intraoperatoria con el BIS puede reducir notablemente la incidencia de despertar intraoperatorio, pero no se han publicado estudios al respecto con otros monitores.

Varios estudios sugieren que la Entropía constituye una medida útil de los efectos anestésicos de otros agentes hipnóticos, ofreciendo

resultados similares a los del BIS, pero algunos estudios realizados con propofol han resultado contradictorios.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Determinar si existen diferencias significativas entre la monitorización de profundidad anestésica empleando BIS frente a Entropía durante la inducción anestésica con propofol y analizar si de forma independiente ambos tipos de monitorización constituyen un método válido de registro continuo de la evolución de la profundidad anestésica.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN.

Una vez situado el paciente en la mesa de operaciones, se monitorizará con electrocardiografía continua de 5 derivaciones, pulsioximetría y medición de presión arterial no invasiva (PANI). A continuación se procede a la colocación de ambos electrodos de BIS (Aspect Medical System ®) y Entropía (General Electric®) simultáneamente en la frente del paciente. Se posicionan los electrodos de acuerdo a las indicaciones del fabricante de cada uno de ellos, y se registran las mediciones.

El agente hipnótico utilizado para la inducción anestésica en su caso, será propofol (propofol EFG), un fármaco utilizado de forma habitual para este fin y que ha demostrado sobradamente su seguridad .

Una vez administrado el agente hipnótico, se observará un descenso en las cifras del registro de ambas modalidades de monitorización al tiempo que el paciente perderá su capacidad de respuesta y disminuye su nivel de conciencia. Se alcanza un valor

mínimo que posteriormente se recupera hasta estabilizarse al inicio y durante la cirugía. Al tratarse de un método no invasivo, no existen efectos adversos derivados de la aplicación cutánea de ambos tipos de monitorización.

Debidamente autorizados por el Comité de Investigación del Hospital vamos a realizar un estudio para valorar si existen diferencias entre la monitorización de profundidad anestésica empleando BIS frente a Entropía durante la inducción con etomidato.

Hasta la fecha, las investigaciones y ensayos clínicos realizados basados en la monitorización de la profundidad anestésica con BIS y Entropía durante la inducción con propofol y otros fármacos hipnóticos reflejan:

- 1.- Se trata de una técnica anestésica eficaz, segura y viable.
- 2.- Reduce los requerimientos de hipnótico y sus efectos secundarios.
- 3.- Aumenta la satisfacción de los pacientes en el postoperatorio..

El objetivo de este informe es el de obtener su consentimiento para participar en dicho estudio.

Si su decisión es en sentido positivo, deberá firmar la hoja de consentimiento informado que se le adjunta y será incluido en el estudio. La decisión de tomar parte en este estudio depende enteramente de su voluntad y toda la información que se recopile será confidencial. Su médico respetará la confidencialidad utilizando un número para identificar su caso, impidiendo su identificación de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos.

Si durante o después del estudio necesita más información acerca del mismo o sobre sus derechos como paciente, póngase en contacto con el Servicio de Anestesiología en el hospital.

Finalmente, usted tiene derecho a retirar su autorización para la participación en este estudio antes, durante y después de haber sido incluido en el estudio, sin que ello suponga ningún problema para la realización del tratamiento quirúrgico y del seguimiento adecuado para su caso.

D/Dña. Reconozco
que he sido informado/a, entiendo esta información y he recibido todas las aclaraciones solicitadas al facultativo informante.
Por ello , CONSIENTO participar en el estudio.

FECHA

EL INTERESADO

El anesthesiologo.

No Consiento ser incluido en el estudio durante el procedimiento quirúrgico.

EL INTERESADO

-

12.2. GRUPO TIOPENTAL.

ANEXO A

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO
INFORMADO

ANÁLISIS DEL REGISTRO COMPUTERIZADO SIMULTÁNEO DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO EN LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON ETOMIDATO, TIOPENTAL Y PROPOFOL.

Consentimiento informado:

Los fármacos hipnóticos empleados en anestesia para disminuir el nivel de conciencia y evitar el recuerdo de la cirugía producen cambios a nivel del sistema nervioso central que pueden ser monitorizados mediante técnicas de procesamiento de la señal del electroencefalograma. Sobre estas premisas se han desarrollado recientemente el índice bispectral (BIS) y la Entropía (SE), consistiendo ambos en la obtención de unos valores del nivel de conciencia del paciente. Con estos monitores se disminuye la probabilidad de recuerdo del acto quirúrgico, directamente relacionado con la menor incidencia de despertar intraoperatorio.

Estudios realizados demuestran que la monitorización intraoperatoria con el BIS puede reducir notablemente la incidencia de despertar intraoperatorio, pero no se han publicado estudios al respecto con otros monitores.

Varios estudios sugieren que la Entropía constituye una medida útil de los efectos anestésicos de otros agentes hipnóticos, ofreciendo resultados similares a los del BIS, pero no hay datos con respecto al tiopental.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Determinar si existen diferencias significativas entre la monitorización de profundidad anestésica empleando BIS frente a Entropía durante la inducción anestésica con tiopental y analizar si de forma independiente ambos tipos de monitorización constituyen un método válido de registro continuo de la evolución de la profundidad anestésica.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN.

Una vez situado el paciente en la mesa de operaciones, se monitorizará con electrocardiografía continua de 5 derivaciones, pulsioximetría y medición de presión arterial no invasiva (PANI). A continuación se procede a la colocación de ambos electrodos de BIS (Aspect Medical System ®) y Entropía (General Electric®) simultáneamente en la frente del paciente. Se posicionan los electrodos de acuerdo a las indicaciones del fabricante de cada uno de ellos, y se registran las mediciones.

Una vez administrado el agente hipnótico, se observará un descenso en las cifras del registro de ambas modalidades de monitorización al tiempo que el paciente perderá su capacidad de respuesta y disminuye su nivel de conciencia. Se alcanza un valor mínimo que posteriormente se recupera hasta estabilizarse al inicio y durante la cirugía. Al tratarse de un método no invasivo, no existen efectos adversos derivados de la aplicación cutánea de ambos tipos de monitorización.

Debidamente autorizados por el Comité de Investigación del Hospital vamos a realizar un estudio para valorar si existen diferencias entre la monitorización de profundidad anestésica empleando BIS frente a Entropía durante la inducción con **tiopental**.

Hasta la fecha, las investigaciones y ensayos clínicos realizados basados en la monitorización de la profundidad anestésica con BIS y Entropía durante la inducción con tiopental reflejan:

- 1.- Se trata de una técnica anestésica eficaz, segura y viable.
- 2.- Reduce los requerimientos de hipnótico y sus efectos secundarios.
- 3.- Aumenta la satisfacción de los pacientes en el postoperatorio..

El objetivo de este informe es el de obtener su consentimiento para participar en dicho estudio.

Si su decisión es en sentido positivo, deberá firmar la hoja de consentimiento informado que se le adjunta y será incluido en el estudio. La decisión de tomar parte en este estudio depende enteramente de su voluntad y toda la información que se recopile será confidencial. Su médico respetará la confidencialidad utilizando un número para identificar su caso, impidiendo su identificación de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos.

Si durante o después del estudio necesita más información acerca del mismo o sobre sus derechos como paciente, póngase en contacto con el Servicio de Anestesiología en el hospital.

Finalmente, usted tiene derecho a retirar su autorización para la participación en este estudio antes, durante y después de haber sido incluido en el estudio, sin que ello suponga ningún problema para la realización del tratamiento quirúrgico y del seguimiento adecuado para su caso.

D/Dña.

Reconozco que he sido informado/a, entiendo esta información y he recibido todas las aclaraciones solicitadas al facultativo informante. Por ello , CONSIENTO participar en el estudio.

FECHA

EL INTERESADO

El anesthesiologo.

No Consiento ser incluido en el estudio durante el procedimiento quirúrgico.

EL INTERESADO

-

12.3. GRUPO ETOMIDATO.

ANEXO A

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO
INFORMADO

ANÁLISIS DEL REGISTRO COMPUTERIZADO SIMULTÁNEO DE BIS ESPECTRAL Y ENTROPÍA DE ESTADO EN LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON ETOMIDATO, TIOPENTAL Y PROPOFOL.

Consentimiento informado:

Los fármacos hipnóticos empleados en anestesia para disminuir el nivel de conciencia y evitar el recuerdo de la cirugía producen cambios a nivel del sistema nervioso central que pueden ser monitorizados mediante técnicas de procesamiento de la señal del electroencefalograma. Sobre estas premisas se han desarrollado recientemente el índice bispectral (BIS) y la Entropía (SE), consistiendo ambos en la obtención de unos valores del nivel de conciencia del paciente. Con estos monitores se disminuye la probabilidad de recuerdo del acto quirúrgico, directamente relacionado con la menor incidencia de despertar intraoperatorio.

Estudios realizados demuestran que la monitorización intraoperatoria con el BIS puede reducir notablemente la incidencia de despertar intraoperatorio, pero no se han publicado estudios al respecto con otros monitores.

Varios estudios sugieren que la Entropía constituye una medida útil de los efectos anestésicos de otros agentes hipnóticos, ofreciendo resultados similares a los del BIS, pero hay pocos y contradictorios datos con respecto a algunos fármacos como el etomidato.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Determinar si existen diferencias significativas entre la monitorización de profundidad anestésica empleando BIS frente a Entropía durante la inducción anestésica con etomidato y analizar si de forma independiente ambos tipos de monitorización constituyen un método válido de registro continuo de la evolución de la profundidad anestésica.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN.

Una vez situado el paciente en la mesa de operaciones, se monitorizará con electrocardiografía continua de 5 derivaciones, pulsioximetría y medición de presión arterial no invasiva (PANI). A continuación se procede a la colocación de ambos electrodos de BIS (Aspect Medical System ®) y Entropía (General Electric®) simultáneamente en la frente del paciente. Se posicionan los electrodos de acuerdo a las indicaciones del fabricante de cada uno de ellos, y se registran las mediciones. El agente hipnótico utilizado para la inducción anestésica en su caso, será etomidato (hipnomidate ®), un fármaco utilizado de forma habitual para este fin y que ha demostrado su seguridad y utilidad desde hace décadas. Una vez administrado el agente hipnótico, se observará un descenso en las cifras del registro de ambas modalidades de monitorización al tiempo que el paciente perderá su capacidad de respuesta y disminuye su nivel de conciencia. Se alcanza un valor

mínimo que posteriormente se recupera hasta estabilizarse al inicio y durante la cirugía. Al tratarse de un método no invasivo, no existen efectos adversos derivados de la aplicación cutánea de ambos tipos de monitorización.

Debidamente autorizados por el Comité de Investigación del Hospital vamos a realizar un estudio para valorar si existen diferencias entre la monitorización de profundidad anestésica empleando BIS frente a Entropía durante la inducción con etomidato.

Hasta la fecha, las investigaciones y ensayos clínicos realizados basados en la monitorización de la profundidad anestésica con BIS y Entropía durante la inducción con etomidato y otros fármacos hipnóticos reflejan:

- 1.- Se trata de una técnica anestésica eficaz, segura y viable.
- 2.- Reduce los requerimientos de hipnótico y sus efectos secundarios.
- 3.- Aumenta la satisfacción de los pacientes en el postoperatorio..

El objetivo de este informe es el de obtener su consentimiento para participar en dicho estudio.

Si su decisión es en sentido positivo, deberá firmar la hoja de consentimiento informado que se le adjunta y será incluido en el estudio. La decisión de tomar parte en este estudio depende enteramente de su voluntad y toda la información que se recopile será confidencial. Su médico respetará la confidencialidad utilizando

un número para identificar su caso, impidiendo su identificación de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos.

Si durante o después del estudio necesita más información acerca del mismo o sobre sus derechos como paciente, póngase en contacto con el Servicio de Anestesiología en el hospital.

Finalmente, usted tiene derecho a retirar su autorización para la participación en este estudio antes, durante y después de haber sido incluido en el estudio, sin que ello suponga ningún problema para la realización del tratamiento quirúrgico y del seguimiento adecuado para su caso.

D/Dña.

Reconozco que he sido informado/a, entiendo esta información y he recibido todas las aclaraciones solicitadas al facultativo informante.

Por ello , CONSIENTO participar en el estudio.

FECHA:

EL INTERESADO

El anesthesiologo.

No Consiento ser incluido en el estudio durante el procedimiento quirúrgico.

EL INTERESADO

-

13. ANEXO B: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "Registro continuo comparativo de la evolución del índice biespectral y entropía en la inducción anestésica con propofol"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Pedro de la Calle Elgueabal** como investigador principal en el Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 28 de febrero de 2013



Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos



27 de enero de 2012

This file was edited using the trial version of Nitro Pro 7
Buy now at www.nitropdf.com to remove this message

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 25/01/2012, acta 1.2/12 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Estudio clínico de comparativa de la evolución del registro continuo del índice biespectral y entropía en la inducción anestésica con tiopental"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por la **Dra. Silvia Fernández Franco**, del Servicio de Anestesiología, como investigador principal en el Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 27 de enero de 2012

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "Registro continuo comparativo de la evolución del índice biespectral y entropía en la inducción anestésica con etomidato"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Pedro de la Calle Elguezabal**, como investigador principal en el Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 28 de febrero de 2013



Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

14. ANEXO C: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

[illegible]